

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

POUR LE

N° 904

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Maurice HOCHFELD

Né le 21 mai 1910 à Tiflis (Russie)

Étude critique de
l'Action de la Diiodotyrosine
dans le Syndrome de Basedow

Effet thérapeutique comparé avec celui de la
solution de Lugol

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
LIBRAIRIE LIPSCHUTZ
4, PLACE DE L'ODÉON

1937

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Maurice HOCHFELD

Né le 21 mai 1910 à Tiflis (Russie)

Étude critique de
l'Action de la Diiodotyrosine
dans le Syndrome de Basedow

Effet thérapeutique comparé avec celui de la
solution de Lugol

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
LIBRAIRIE LIPSCHUTZ
4, PLACE DE L'ODÉON

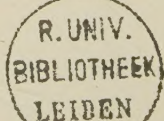
1937

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.	ROUVIERE.
Physiologie		Léon BINET.
Physique médicale		STROHL.
Chimie médicale		POLONOVSKI.
Bactériologie		Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie médicale et générale		BAUDOUIN.
Pathologie médicale		ABRAMI.
Pathologie chirurgicale		CHEVASSU.
Anatomie pathologique		ROUSSY.
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU.
Thérapeutique		HARVIER.
Hygiène et médecine préventive		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée		FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		Maurice VILLARET.
Clinique médicale		LOEPER.
		CARNOT.
		CLERC.
		Marcel LABBÉ.
		LEREBOULLET.
		NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance		H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants		GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux		CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses		GOSSET.
Clinique chirurgicale		GRÉGOIRE.
		LENORMANT.
		TERRIEN.
Clinique ophtalmologique		MARION.
Clinique urologique		BRINDEAU.
		COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements		JEANNIN.
		MOCQUOT.
Clinique gynécologique		OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale		LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique		Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale		SERGEANT.
Clinique propédeutique		BEZANÇON.
Clinique de la Tuberculose		MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		LAUBRY.
Clinique cardiologie		HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire		MULON.
		OLIVIER.
		VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	FUNCK Pathologie chirurgicale.
BARIETY Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
BEZANÇON (Justin) Hydrologie.	GAYET Physiologie.
BOULIN Pathologie médicale.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.	GIROUD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.	HAGUENAU.... Pathologie médicale.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.	HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
COSTE Pathologie médicale.	HAZARD Pharmacologie.
DOGNON Physique.	HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
FEY Urologie.	JOANNON Hygiène.



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LE LONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.

MM.
 OBERLING Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIERS Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 PHILIBERT ... Bactériologie.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 CHIRAY.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCC.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 HEITZ-BOYER.
 MOURE.
 QUENU.
 SCHWARTZ.
 VELTER.

Clinique chirurgicale

MM.
 ECALLE.
 LE LORIER.
 LEVY-SOLAL.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé.
 LEDOUX-LEBARD
 RUPPE
 WEIL-HALLE

Education physique.
 Radiologie clinique.
 Stomatologie.
 Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA MÈRE, A MON PÈRE

*En remerciement de tous les sacrifices
qu'ils ont faits pour moi.*

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Membre de l'Académie de Médecine.
Professeur de la Clinique Médicale à la Faculté de Paris.
Médecin de Saint-Antoine.
Commandeur de la Légion d'Honneur.

*Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR GUY LAROCHE

Professeur Agrégé de la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de l'Hôpital Tenon.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
et guidé dans sa réalisation.*

*En témoignage de ma respectueuse
gratitude et de ma profonde reconnais-
sance pour sa grande bienveillance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stages :

M. LE PROFESSEUR DELBET
M. LE PROFESSEUR CARNOT
M. LE PROFESSEUR LAUBRY
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MONDOR
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TROISIER

Externat :

M. LE DOCTEUR PRUVOST
M. LE DOCTEUR A. RAVINA
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MENEGAUX
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEMAIRE
M. LE DOCTEUR PARAF
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. LAROCHE

A MES MAÎTRES

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BARIETY
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COSTE
M. LE DOCTEUR NACHT
M. LE DOCTEUR LEMELAND

A MES CONFÉRENCIERS

M. LE DOCTEUR LENEGRE
M. LE DOCTEUR BENAERTS

INTRODUCTION

« Le nombre et l'intérêt des Rapports publiés au cours des Journées Hormonales de Paris, montrent combien l'endocrinologie ou plutôt l'endocrinopathologie grandit, s'étend et se précise » ¹.

En effet : « dans ces dernières années le rôle des glandes vasculaires internes a pris une telle importance, en pathologie, qu'il n'est pas de jours où le médecin ne soit dans la nécessité : ou d'invoquer un trouble fonctionnel de ces glandes, ou de recourir à la thérapeutique spécifique : l'opothérapie. Il en résulte par la force des choses et aussi par le courant de l'habitude, des exagérations dans les conceptions et des abus dans le traitement » ².

Il en est de même en ce qui concerne la maladie de Basedow; or, il est peu d'affections dont le traitement puisse être aussi déroutant que celui des états hyperthyroïdiens. Les basedowiens présentent spontanément des phases d'amélioration et d'aggravation alternantes. Ces changements expliquent les multiples thérapeutiques, car l'accord n'est pas encore fait sur le traitement du goître exophtalmique. Aussi le médecin, chez qui se présente pour la première fois une basedowienne, ne manque pas d'être embarrassé sur le choix du traitement, d'autant plus que la psychothérapie a une action importante sur de telles malades.

Il est peu d'affections pour lesquelles s'appliquerait aussi bien la célèbre pensée de LEIBNITZ sur la nécessité pour le médecin de « philosopher ». Nous connaissons les cas de malades atteints d'hyperthyroïdisme, qui, sous l'influence d'un simple isolement pendant quelques semaines se sont améliorés spontanément d'une façon remarquable, tandis que le métabolisme basal élevé jusqu'alors revenait à la normale. On comprend alors, combien l'intrication d'une action psychothérapique et des traitements suivis rend difficile l'appréciation de la valeur de chacune de ces thérapeutiques.

Les traitements médical, physiothérapique, chirurgical, sont préconisés avec la même ardeur, sans que jusqu'ici une entente ait pu se faire pour en préciser les indications. Cepen-

(1) Professeur LOEPER. Conclusions pratiques en Clinique. Journées Hormonales de Paris, 1937. Edition Baillière.

(2) Professeur N. FIESSINGER. Introduction à l'étude de la physiopathologie endocrinienne. Journal de la Médecine française. Décembre 1936.

dant, nous pourrions remarquer avec M. le Professeur JEANNENEY, que le traitement de la maladie de Basedow repose « sur des bases théoriques, encore trop incertaines pour être toujours efficace » ¹. Aussi est-il nécessaire : « d'établir solidement des connaissances primordiales et d'éclairer la route à la lumière de l'observation et de l'expérimentation » ²...

De nombreux travaux publiés ces dernières années rapportent des statistiques et exposent les avantages et les inconvénients des diverses méthodes.

Cependant, il n'y a pas de doctrine formellement établie, elle ne le pourrait être que par l'accumulation des documents. Aussi, croyons-nous utile d'apporter ici notre contribution à l'étude de la valeur thérapeutique d'une substance assez nouvelle — la diiodotyrosine — employée comme médicament, depuis quelques années seulement, dans le traitement des syndromes basedowiens.

Nous essayerons par ce travail de dégager une idée d'ensemble des opinions de nombreux auteurs. Après avoir exposé de façon assez succincte, les résultats obtenus, nous rapporterons les observations que nous avons pu recueillir dans le service de notre Maître M. le Professeur Agrégé Guy LAROCHE. Nous comparerons ensuite ces différents résultats et nous essayerons d'en tirer une conclusion pratique.

Lors de l'année d'externat passée dans son service nous avons pu observer un grand nombre de malades atteints de la maladie de Basedow. Aussi avons-nous eu toutes facilités pour suivre ceux d'entre eux qui étaient traités par la diiodotyrosine seule ou consécutivement au Lugol.

Nous ne saurions trop en remercier notre Maître qui nous a guidés dans toutes nos recherches, car c'est sur ses conseils que nous avons entrepris ce travail dont il a permis de faire le sujet de notre thèse. Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance pour l'enseignement précieux dont il nous a fait part, ainsi que de toute notre respectueuse admiration.

(1) Professeur JEANNENEY. Monographie de la Médecine, 1935.

(2) Professeur N. FIESSINGER. Ouvrage cité.

GENERALITÉS

Le corps thyroïde était déjà reconnu comme le siège de maladies par les Romains et le goître a été décrit par CELSUS PLINIE l'ancien. Le problème du goître a été souvent discuté par les auteurs des ouvrages médicaux du Moyen Age. Après la découverte de l'iode dans les algues marines par COURTOIS en 1812, cet élément fut bientôt aussi retrouvé dans l'éponge, ce qui conduisit COINDET, de Genève, à l'employer dans la thérapeutique du goître, car, fait remarquable, l'emploi des éponges brûlées avait déjà été préconisé pendant des siècles pour combattre les troubles du goître (Arnaldus Villanovus, 1280).

D'après RENDU (Dictionnaire Encyclopédique), l'Anglais PARRY aurait édité 5 observations dans lesquelles on retrouve les principaux caractères de la maladie. Déjà au 16^e siècle « un médecin fameux d'Angleterre a observé que l'eau de mer bue à la dose d'une chopine par jour, était le meilleur fondant qu'on connaisse dans la cure des écrouelles et des goîtres »¹. en 1855, GRAVES présente de nouvelles observations et définit une nouvelle entité morbide. Mais c'est surtout BASEDOW, vers 1840, qui a fait rentrer l'iode dans le traitement du syndrome exophtalmique, lors de l'apparition de son retentissant mémoire. C'est alors que les observations se multiplient et on voit celles de STOKES, ROMBERG, VON GRAEFE, qui signalent le bon résultat obtenu. En 1856, CHARCOT en publie une; en 1860, TROUSSEAU en donne dans ses leçons la description clinique. ABADIE insiste sur le rôle du sympathique dans la genèse de l'affection.

Or une vive réaction ne tarda pas à se produire, suscitée par l'usage immodéré que l'on fit de cette médication et surtout après les publications de KOCHER (1883) sur le Basedow iodique. Notons, pourtant, que déjà en 1881, MURRAY injecta des extraits de la glande thyroïde et arriva ensuite à administrer la glande elle-même par voie buccale, ce qui constituait le premier triomphe de l'organothérapie. Mais c'est à la suite des travaux de MARINE en 1911 et surtout à la suite des publications de PLUMMER en 1921 que l'iode regagna, peu à peu, la place dans la thérapeutique du goître exophtalmique. Enfin les travaux de BOUTY (1924) et ensuite de DAUTREBANDE (qui ont

(1) Dictionnaire portatif de santé, 1783, T. I, page 256. Librairie Delalain, Paris.

publié des statistiques concernant l'action de l'iode sur le goître exophtalmique) consacrèrent le traitement iodé chez les basedowiens. Aussi M. le Professeur LABBÉ a pu écrire que : « l'iode est un excellent médicament, mais il faut savoir l'employer »...

LE CORPS THYROÏDE

L'étude biologique du corps thyroïde a montré depuis longtemps que cet organe contient en abondance des vésicules closes, en relation étroite avec un réseau capillaire très développé, et les physiologistes ont localisé dans la substance colloïde de ces vésicules le produit d'une sécrétion interne.

Dès le début des recherches entreprises, la notion de modifications physio-pathologiques considérables a été juxtaposée à celle de l'existence de sa sécrétion. Il appartient à la bio-chimie d'étudier la nature des produits hormonaux formés par le corps thyroïde, d'en faire la synthèse, de préciser leur action et, par là, d'apporter à la thérapeutique des moyens d'action utiles et efficaces ¹

Chimisme.

La glande thyroïde contient pour 100 grammes de substances fraîches : 20 gr. d'albumine et de 1 à 2 centigr. d'iode (une thyroïde normale renferme environ 7 à 10 milligr. d'iode).

Rappelons que l'albumine thyroïdienne est formée de :

1°) nucléines;

2°) nucléinoprotéide dépourvue d'iode;

3°) thyroglobuline contenant 0 gr. 35 % d'iode seul constituant actif de la thyroïde, dont l'hydrolyse a donné à Baumann en 1895 de l'iodothyryne contenant 5 à 7 % d'iode, ce qui lui a permis de démontrer que la glande thyroïde est : « la glande de l'iode ».

Beaucoup d'auteurs incriminent comme substratum du syndrome d'hyperthyroïose un trouble du métabolisme de l'iode. Or, nous connaissons le rôle primordial de l'iode dans le problème thyroïdien. Les rapports entre l'iode et la thyroïde constituent l'unique exemple dans l'organisme d'un élément chimique dominant à lui seul toute la physiologie et presque toute la pathologie d'un organe vital. « N'est-il pas admirable de constater l'importance capitale du dixième de milligramme d'iode que nous consommons journellement, duquel dépend non seulement notre développement physique, mais encore toute notre vie intellectuelle et qui seul nous permet d'échapper au crétinisme » ². Aussi, sommes-nous amenés à étudier dans le chapitre suivant : l'iode dans la thyroïde.

(1) Professeur ROCHE. Biochimie des hormones thyroïdiennes. Journées Médic. de Paris, 1937. Librairie Baillière.

(2) DE QUERVAIN. Presse Médicale, 18/4/1936.

L'IODE DANS LA THYROÏDE

BAUMANN, en 1895, reconnut que la thyroïde renfermait constamment de l'iode en abondance; vingt ans après, KENDALL en isola le principe actif, composé bien défini : la thyroxine qui résulte de la combinaison de la diiodotyrosine avec le diiodhydroquinone¹.

Le travail principal de la thyroïde serait donc bien l'élaboration de plusieurs combinaisons organiques thyro-actives ou antagonistes de l'iode qui ne peuvent être remplacées par d'autres produits de l'échange des matières. La question de la fixation de l'iode est un des problèmes complexes que pose la physiopathologie thyroïdienne. La thyroïde a une aptitude à fixer l'iode des aliments ingérés; celui-ci, par synthèse avec la tyrosine produit de la diiodotyrosine; une partie de celle-ci est convertie en thyroxine². En effet, d'habitude, la diiodotyrosine n'est pas ingérée avec les aliments comme un composé complexe. L'iode entre dans l'organisme par l'intermédiaire des aliments de l'eau et de l'air puis passe dans le sang où le professeur GLEY a été parmi les premiers à le déceler.

Normalement, l'iode alimentaire fixé par la thyroïde ne s'emmagasine dans cette glande sous la forme inorganique qu'en faible quantité proformée. L'ingestion totale par jour équivaut à une moyenne de 70 à 100 γ (γ = un millième de milligr.). La glande thyroïde ne contient pas d'iode libre; par ailleurs, la diiodotyrosine et la thyroxine se présentent dans les produits d'hydrolyse de l'organe, à peu près au même taux (HARRINGTON et BARGER) et ne semblent pas exister, ou tout au moins pas en abondance dans la substance colloïde. Ainsi, les problèmes touchant à la formation et à la nature des produits hormonaux thyroïdiens apparaissent-ils comme particulièrement complexes.

Notons, que ELMER déclare n'avoir jamais pu retrouver dans la thyroïde de l'iode sous la forme de thyroxine³.

D'après LUNDE⁴, l'iode se présente dans la glande sous trois formes :

1°) l'iode soluble dans l'eau, l'alcool, l'acétone, en partie inorganique, ionisé.

2°) l'iode organique hydrosoluble, insoluble dans l'alcool et l'acétone et lié à des albumines ou à leurs dérivés, tels que la thyroxine et la diiodotyrosine.

(1) DE QUERVAIN. Presse Médicale 18/4/1936.

(2) HARRINGTON. The Brit. Med. Journal, 26-XII-1936.

(3) Paris médical, 12/12/1936.

(4) in DE QUERVAIN. Presse Médicale 18/4/1936.

3°) l'iode insoluble dans l'eau, l'alcool, l'acétone et fixé aux parois cellulaires.

Ces trois formes sont représentées d'après LUNDE, dans la proportion d'ailleurs variable, d'environ 20 %, 55 %, 25 %; mais comme il a été déjà dit plus haut, l'évaluation exacte de la part inorganique se heurte toujours, encore, à de grandes difficultés et tous les chiffres donnés jusqu'ici à ce sujet, tant pour le sang que pour les différents organes et pour l'iode éliminé, restent encore imprécis (DE QUERVAIN).

Il faut pourtant reconnaître que les connaissances actuelles sont fort inégalement avancées en ce qui concerne la fabrication et l'utilisation de la diiodotyrosine. Nous savons déjà, que pour ELMER, contrairement à l'opinion de quelques auteurs (DE QUERVAIN), la thyroïde ne renferme probablement aucun autre composé iodé organique. Elle contient environ 1/6 de l'iode total (1/7 pour DE QUERVAIN). La preuve du contraire n'est pas faite jusqu'ici. Il se peut, toutefois, qu'il existe outre la substance colloïde, un produit de sécrétion peut être iodifère, versé directement dans le sang.

La quantité d'iode contenu dans la thyroïde est soumise à des variations, provenant non seulement des facteurs comme la proximité de la mer, la saison (augmentation l'été, diminution l'hiver), l'alimentation, mais aussi l'individu, l'espèce et, d'après les recherches faites par AUSCHBACHER en 1905, avec l'âge, le sexe et divers états pathologiques. Chez l'homme, elle oscille entre 0,01 et 0,2 % de thyroïde sèche, suivant les auteurs¹. Pour d'autres, elle est très constante, ne variant que de 0 milligr. 11 à 0 mill., 13 %².

Quant au sang circulant, pour les uns on n'y trouve ni iode minéral, ni diiodotyrosine, ni thyroxine, mais de l'iode organique protidique; pour les autres (ELMER), l'iode se trouve dans le sang sous les deux formes : organique et inorganique.

EULER a décelé la présence de la thyroxine dans le sang, dont la quantité est incroyablement petite : $10 \gamma^{-7} \%$ ³. L'iode thyroxinique ne contient l'iode organique qu'à la proportion de 40 à 50 %. ELMER trouve, en outre, que la fraction organique comprend encore en plus de la thyroxine, d'autres composés organiques vraisemblablement les produits anaboliques et cataboliques de l'hormone thyroïdienne, et peut être aussi la diiodotyrosine.

Il y a, toutefois, des auteurs qui admettent, que la diiodotyrosine est sécrétée dans le sang, mais cette hypothèse man-

(1) DE QUERVAIN. Presse Médicale, 18/4/1936.

(2) Voir article de Ucko, Paris Médical, 16/5/1934.

(3) Rappelons que $\gamma = 1$ millionième de gramme.

querait d'après ELMER de vérifications, à défaut d'une méthode exacte.

Enfin pour DE QUERVAIN la thyroïde est avant tout une glande authentiquement endocrine; elle sécrète non seulement la thyroxine, mais également la diiodotyrosine, le tout constituant une substance colloïde non homogène dont le rôle est capital dans le métabolisme basal (ACHER).

La fraction biologiquement active de la thyroïde se compose selon nos connaissances actuelles, de deux corps bien définis : 1°) L'un représentant la combinaison de l'iode avec un amino-acide contenant chez l'homme environ la moitié de l'iode thyroïdien, la diiodotyrosine dont nous verrons plus loin les propriétés; 2°) la thyroxine.

D'ailleurs MM. SAINTON et SIMMONET, d'après les recherches en vue de fixer les caractéristiques anatomo-pathologiques du goître, se voyaient obligés de conclure qu'il était impossible de faire état de la teneur en iode peptal ou thyroxinien pour juger du fonctionnement d'une glande pathologique, car les valeurs en iode de thyroxinien sont très variables pour des cas cliniques semblant très proches.

Nature chimique de la diiodotyrosine.

La diiodotyrosine fut signalée déjà en 1896 par DRECHSEL dans le produit d'hydrolyse de la gorgonine-protéine de l'axe squelettique dans le corail « *Gorgonia Cavolini* ». En 1907, ENZE l'avait isolée, au moyen de l'hydrolyse, de certains protides isolés naturels (corallines marines). WHEELER et MENDEL l'ont décelée plus tard dans le squelette des éponges.

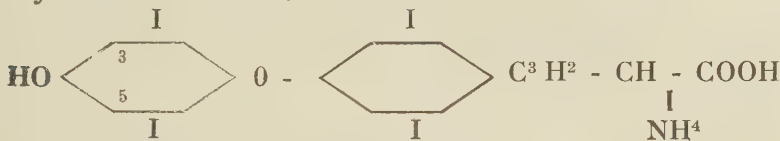
La diiodotyrosine n'est utilisée en thérapeutique que depuis 1929. Or, déjà en 1911, Berthelot écrivait : « J'ai pu constater que la diiodotyrosine est très bien tolérée par l'homme et les animaux, rien ne s'oppose donc à ce qu'on aborde l'étude de ses propriétés thérapeutiques ».

Cependant, il a fallu attendre les travaux de HARRINGTON, KENDALL et FORSTER, qui ont pu établir, que l'iode absorbé par voie buccale se combine dans l'organisme pour former la diiodotyrosine; ainsi il serait donc tout indiqué de l'administrer dans la maladie de BASEDOW.

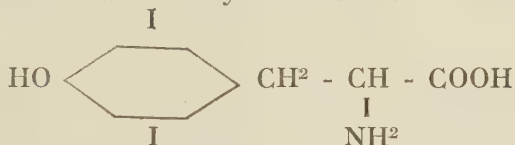
Après eux, ABELIN et ses élèves KORMEL, SHURMEYER, WISMAN et, en France MM. SAINTON et SIMONNET, ont étudié l'action de ce médicament sur l'animal et ont précisé les résultats de son emploi chez l'homme.

Actuellement, la diiodotyrosine se prépare synthétiquement par la saturation de l'iodotyrosine à 0°, dans un excès d'iode

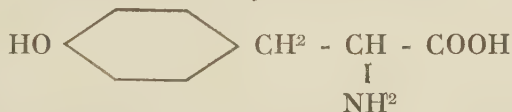
en solution sodique. Rappelons que c'est KENDALL qui a eu le grand mérite d'obtenir une substance cristalline contenant 65 % d'iode et possédant une grande activité physiologique, la thyroxine. HARRINGTON en 1926 poursuivant ses recherches a pu trouver le nouveau corps, la désiodothyroxine (ou thyronine) dont la formule est $C^{15} H^{15} O^4 N$; la détermination de la quantité d'iode éliminé conduisit à la formule $C^{15} H^{11} O^4 NI^4$ pour la thyroxine elle-même. Celle-ci obtenue par la synthèse peut être considérée comme le dérivé tétraïode de la parhydroxyphe-nyletyrosine de formule suivante :



La formule de la diiodotyrosine étant :



On voit donc que ce dernier corps est formé par la fixation de deux atomes d'iode sur la tyrosine dont la formule est :



Ainsi s'explique l'hypothèse émise par HARRINGTON et BARGER, pour qui la diiodotyrosine représente l'intermédiaire dans la synthèse de la thyroxine¹; celle-ci apparaît comme formée par l'accouplement de diiodotyrosine avec perte d'un chaînon d'un côté; la diiodotyrosine serait pour ces auteurs la substance-mère de la thyroxine. « Il faut peu de chose pour qu'une diiodotyrosine soit de la thyroxine ».. « Or il faut bien peu de chose aussi pour qu'elles ne soient ni l'une ni l'autre ou quelque chose d'approchant, mais d'inactif ou même de dangereux »².

En partant de la tyrosine dissoute dans 4 molécules de soude normale et additionnée d'iode, on obtient une gelée homogène qui se présente au bout d'un certain temps comme une masse de cristaux. Cette masse lavée et dissoute dans de la potasse

(1) Pour HARRINGTON (Biochemic, p. 25, 1931) cité par THOMPSON (Endocrinology, p. 14, 1935) la diiodotyrosine est le précurseur de la thyroxine.

(2) Prof. LOEPER. Conclusions pratiques des Journées Hormonales de Paris, 1937.

diluée donne par addition d'acide acétique une diiodotyrosine purifiée (OSWALD); on obtient un solide d'un blanc de neige, cristallisé en fines aiguilles dont le point de fusion est 204°, il est soluble dans l'eau à 15° à raison d'une partie pour 347 parties d'eau et cède facilement son iode.

Rappelons que la présence de la diiodotyrosine dans les produits d'hydrolyse alcaline du tissu thyroïdien ou de la thyroglobuline a été démontrée à différentes reprises par HARRINGTON et RANDALL en 1929¹, puis par FORSTER², INSVALDSEN et CAMERON. Ces auteurs ont montré qu'une hydrolyse pareille donne deux fractions qui représentent la presque totalité de l'iode thyroïdien. Dans l'une — acido — insoluble, l'iode est présenté sous forme de thyroxine, dans l'autre — acido-soluble — on le trouve sous forme de diiodotyrosine.

ACTION PHARMACODYNAMIQUE DE LA DIODOTHYROSINE

Celle-ci a été étudiée expérimentalement par ABDERHALDEN, WERTHEIMER et surtout HARRINGTON; en France par MM. SAINTON et SIMONNET. ABELIN qui a procédé à de très nombreuses recherches sur le rat pour déterminer l'action de la diiodotyrosine et pour mesurer ses effets comparativement à ceux de la thyroxine, est arrivé aux mêmes conclusions que LOEBE, ARON et PAL, chez les cobayes où les recherches étaient poursuivies cependant suivant des méthodes très différentes.

Ces auteurs ont trouvé :

- 1) Que la diiodotyrosine s'oppose à l'hyper-activation de la glande thyroïde.
- 2) Que la diiodotyrosine paraît être antagoniste de la thyroxine (ABELIN, WEGELIN).

Or, il résulte des travaux de KOMMEREL, de MM. SAINTON et SIMONNET, que la deuxième conclusion est fort douteuse. Le fait de neutraliser les effets de l'hyperthyroïdie ne peut pas être attribuée à son action antagoniste sur la thyroxine, c'est ce que déclare d'ailleurs BAUER³ pour qui il n'y a pas d'action protectrice de la diiodotyrosine contre l'hyperthyroïdie, mais une action analogue à celle de l'iode inorganique.

Toxicité.

Les expériences de MM. SAINTON et SIMONNET⁴ portant sur

(1) HARRINGTON. Biochemic, T. XXIII, 1929.

(2) FORSTER. J. of Biol. Chem., 1929, p. 345.

(3) Presse Médicale, 5/2/1936.

(4) C. R. Soc. Biol., p. 62, 1933.

les gallinacés ont montré la faible toxicité de la diiodotyrosine. En effet, s'il avait suffi de 17 milligrs de thyroxine pour entraîner la mort rapide de la poule, la dose de 37 grs de diiodotyrosine, non seulement ne s'était pas montrée toxique au bout de 4 mois de traitement, mais elle avait favorisé le développement de celle-ci. Les auteurs ont donné même 1 gr. de diiodotyrosine par jour à un coq de 1 kg 300 et ont observé un effet heureux sur la nutrition de l'animal. Rappelons qu'il faut 1 gramme d'iode métallique pour obtenir sa mort.

Influence sur la métamorphose des batraciens.

A forte dose, la diiodotyrosine provoque la métamorphose comparable à celle constatée par GUADERMATSH en 1912 avec la thyroxine, qui la déclanche à une dilution au dix millionnièmes. Il en est de même de la résistance des souris contre l'empoisonnement par l'acétonitril (Reid-Hunt's Test).

Action sur le métabolisme basal.

En cas de myxoedème, la diiodotyrosine contrairement à la thyroxine est inactive sur le métabolisme basal, aussi bien dans le cas du rat que dans celui de l'homme (ABELIN). D'ailleurs KENDALL a déjà signalé que la thyroxine est la seule hormone thyroïdienne responsable de l'hyperthyroïdie, la diiodotyrosine ne paraissent guère douée d'une action physiologique. Pour d'autres auteurs, par contre, elle serait la deuxième hormone de la thyroïde.

En outre les expériences d'ABELIN en 1930, ont montré que la diiodotyrosine fait baisser le métabolisme basal des rats. De même, les autres symptômes d'intoxication thyroïdienne sont également amendés par la diiodotyrosine. Pourtant, nous devons remarquer que l'on n'a pas pu neutraliser l'effet toxique thyroïdien par l'ingestion de la diiodotyrosine. S'il n'y a donc pas d'antagonisme parfait entre ces deux substances, cette dernière pourrait être considérée comme synergique, une « co-hormone » (LERMAN et SALTER), car, d'après ces auteurs, elle ne forme l'hormone complète thyroïdienne qu'en combinaison avec la thyroxine.

Ainsi HARRINGTON¹ a pu obtenir la combinaison de deux acides aminés :

1°) la thyroxyldiiodotyrosine,

2°) la diiodotyroxylthyroxine.

Notons cependant, que ni PALMER ni LELAND n'ont prouvé que la diiodotyrosine favorise l'action de la thyroxine. On sait

(1) Lancet, 1935, p. 1199 et 1261.

aujourd'hui que ces deux corps correspondent aux fractions A et B de KENDALL.

Faut-il rejeter avec ELMER la conception de GRAFE soutenue par CURSCHMANN, selon lequel le dysfonctionnement de la thyroïde serait due à la dissociation de l'action des deux fractions de KENDALL dont l'une influencerait le métabolisme basal, tandis que l'autre le métabolisme hydrique ?¹. C'est d'ailleurs de cette façon qu'on peut accepter la possibilité de l'existence simultanée du syndrome de BASEDOW et du myxoedème, telle que l'avait envisagée Léopold LÉVI, et concevoir la curieuse observation de notre Maître, M. le Professeur agrégé G. LAROCHE qui a observé chez l'une de ses malades goîtreuses avec le métabolisme basal augmenté, l'aggravation par l'iode ou la diiodotyrosine et l'amélioration par l'administration du corps thyroïde !

M. DANIPOULU explique ce phénomène par un mécanisme thyrovégétatif normothyroïdien qui change à un moment donné en hyperthyroïdien². Remarquons pourtant qu'ELMER n'admet pas une telle hypothèse basée sur les expériences de STURM; ce dernier ayant démontré que la thyroïde isolée ne sécrète pas d'iode à l'état de repos.

Quoi qu'il en soit, nous pouvons dire avec M. de QUERVAIN : « ce qu'il y a de piquant dans le cas de la thyroïde, c'est que l'iode fournit des armes aussi bien à la thyroïde qu'à son antagoniste partiel, la diiodotyrosine, alors que l'une et l'autre privées d'iode seraient des corps chimiquement inertes ! »³.

Elimination de la diiodotyrosine par les urines.

MM. SAINTON KAYSER et AUSCHEL⁴ ont montré qu'après l'ingestion de diiodotyrosine l'iode est éliminé en grande partie par les urines. En comparant l'élimination chez des sujets sains et chez les basedowiens, on constate qu'à la suite d'une seule ingestion le malade élimine 35 % d'iode contre 47 % chez le sujet sain. A la suite de plusieurs ingestions, le sujet élimine 60 % et le basedowien 40 %. Donc l'élimination d'iode est plus faible chez les sujets à métabolisme basal élevé, c'est-à-dire chez les basedowiens que chez les sujets sains.

Remarque. — Rappelons que la dibromotyrosine préparée par ABELIN et PALMER présente les mêmes effets que la diiodotyrosine et contiendrait une dose équivalente d'iode, mais serait moins efficace.

(1) Paris-Médical 12/12/1936.

(2) Presse Médicale, N. 36, 1937.

(3) Presse Médicale, 18/4/1936.

(4) C. R. S. de Biol., 1934, page 244 et Mlle Comerma. Thèse de Paris, 1934.

LA DIIODOTYROSINE ET L'IODE METALLOIDIQUE

De nombreux auteurs ont publié durant ces dernières années leurs recherches sur la question du rapport entre l'iode inorganique et la diiodotyrosine :

1^o) du point de vue quantitatif, nous savons que la diiodotyrosine contient 58,6 % d'iode inorganique.

2^o) Son action toxique ne correspond pas à la dose d'iode contenu. En effet, nous avons vu plus haut qu'il fallait 1 gr. d'iode métallique pour obtenir la mort du gallinacé et que 37 grs de diiodotyrosine, non seulement n'étaient pas toxiques, mais avaient favorisé, tout au contraire son développement.

3^o) du point de vue histologique : a) RIENHOFF ¹ montra l'influence du traitement iodé sur la morphologie thyroïdienne : la glande tendant à reprendre une structure normale, devient moins hyperplasique, la substance colloïde se condense et se recouvre parfois d'une chromophilie physiologique.

b) ABELIN et ses élèves ² ont trouvé que la diiodotyrosine est capable de faciliter l'accumulation dans la glande thyroïde, de colloïdes, d'où sa différence avec la solution de lugol; cette dernière selon GRAY et LOEB stimule la croissance épithéliale et la liquéfaction du colloïde ³. Par contre, PALMER et ses collaborateurs confirment qu'après les examens histologique et macroscopique de la glande enlevée, ils n'ont pu constater aucune différence entre ces deux produits. Mais, comme nous le verrons plus loin, ZIMMERMANN défend la théorie d'ABELIN en se basant sur la différence de l'évolution clinique sous l'influence de chacun d'eux.

c) De même, M. le Professeur agrégé HUGUENIN ⁴ déclare que la diiodotyrosine, quand bien même son administration a été suivie d'une amélioration clinique, ne détermine pas les mêmes modifications que le traitement iodé. On observe peu, ou bien pas du tout, avec la même intensité des images révolutives. En particulier la substance colloïde ne tend guère à reprendre son aspect normal. Si elle est plus dense, elle garde sa chromophilie anormale. Cependant, les cellules perdent souvent de leur hauteur et les végétations du revêtement s'effacent en partie; ainsi l'étude morphologique semble-t-elle mettre en évidence une différence entre le mode d'action de ces deux thérapeutiques.

(1) RIENHOFF. Am. int. Méd. Oct. 1933, p. 439.

(2) Biochem. Zeit., 1931, p. 223-483.

(3) J. of Am. M. As. 22/6/33.

(4) Journées hormonales de Paris, 1937, Baillière, édit.

d) Les vieux travaux d'ABDERHALDEN¹, ceux d'ABELIN, avaient déjà montré que l'iode minéral et la diiodotyrosine se comportaient différemment dans leur action sur la métamorphose des têtards; seule la diiodotyrosine donne une accélération de ces métamorphoses, l'iode minéral ne la détermine pas.

e) Etudiant le mode d'action des deux formes iodées sur le métabolisme basal, M. DELCOURT-BERNARD² avait montré que la diiodotyrosine diminuait les combustions, abaissant d'avantage la consommation d'oxygène, tandis que le lugol agirait principalement sur la ventilation. La diiodotyrosine qui semble moins active que le lugol ne peut être assimilée, selon l'auteur, à un composé iodé banal, simple équivalent d'une solution d'iode inorganique.

Cependant, cliniquement, il est plus difficile de constater la différence d'action de ces deux produits. En effet, ELMER³ considère que la diiodotyrosine ne présente aucune différence avec l'iode inorganique et qu'il n'y a, par conséquent, aucune raison de l'administrer dans la maladie de Basedow.

GUTMANN⁴, comme nous le verrons plus loin, déclare avoir été plus impressionné de la similitude que de la différence entre les réponses dans le cas d'hyperthyroïdie à l'action de ces deux formes d'iode.

LAPP⁵ en se basant sur les résultats cliniques suppose que l'action de la diiodotyrosine est en somme due à l'iode; il en est de même pour KOMMEREL⁶.

Par contre, notre Maître, M. Guy LAROCHE⁷ considère que l'action de la diiodotyrosine est indépendante, du moins en partie, de son élément iodé; il en est de même pour ZIMMERMANN qui se base sur la différence de l'évolution clinique dans ces deux cas. Nous retrouverons d'ailleurs la confirmation de cette hypothèse dans la partie clinique de notre travail.

De même M. DELCOURT-BERNARD⁸ déclare que parfois la diiodotyrosine donne des résultats différents de ceux observés avec du Lugol.

KOMMEREL considère que l'effet de la diiodotyrosine n'est pas à mettre sur le compte de l'iode, car avec la solution

(1) Pflügers Arch, 1915 et 1922-23.

(2) C. R. soc. de Méd. de Paris, 1933, p. 1397 et Soc. de Méd. de Paris, 15/8/1935.

(3) Paris Médical, 12/12/1936.

(4) GUTMANN. J. of Am. M. As., 22/6/1933.

(5) Mediz. Klinik., 9/11/1934.

(6) Presse Médicale, 5-VI-1936.

(7) Presse Médicale, 13-VI-1934.

(8) in SAINTON, SIMONNET et BROUHA. Endocrinologie, éd. Masson, 1937.

classique de iodure on n'obtient pas de résultats identiques. ABELIN, SCHURMEYER trouvent que l'action de la diiodotyrosine n'est pas seulement due à son iode. STEINITZ et THAU sont du même avis.

La diversité des opinions citées rend difficile la tentative de dégager une idée d'ensemble sans avoir analysé préalablement en détails les principaux de ces articles; nous comparerons ensuite les résultats obtenus avec ceux que nous avons pu étudier dans le service de notre Maître M. Guy LAROCHE. Mais auparavant il nous semble indispensable de déterminer le cadre nosologique du syndrome hyperthyroïdien.

LE CADRE NOSOLOGIQUE DU SYNDROME HYPERTHYROIDIEN

L'étude du cadre nosologique du syndrome hyperthyroïdien pose un problème trop complexe, que nous n'essayerons pas de résoudre, étant donné la diversité d'opinions. Nous serons brefs pour rappeler ici la symptomatologie de la maladie de Basedow, affection bien individualisée au double point de vue clinique et physiopathologique.

Classiquement elle est caractérisée au point de vue clinique par la tétrade : goître, exophtalmie, tachycardie, tremblement, or, on sait la valeur sémiologique de l'amaigrissement et surtout du métabolisme basal. Rappelons que ce test a été introduit en France par MM. le Professeur LABBÉ et STEVENIN pour délimiter l'état d'hyperthyroïdie associé à un déséquilibre vago-sympathique, à prédominance sympathicotonique, — caractère physiopathologique de la maladie de Basedow. Le nombre des tests cliniques proposés pour le diagnostic des syndromes basedowiens montre l'importance que l'on doit attribuer à la détermination de cette maladie et partant, à son traitement.

Dans 9/10 des cas, elle se rencontre surtout parmi le sexe féminin de 20 à 50 ans en particulier. Elle est déclenchée, soit par une émotion, soit par des facteurs héréditaires, toxiques ou infectueux.

Le début clinique assez difficile à préciser est souvent marqué : 1) par des troubles nerveux (modification de caractère, palpitations);

2) par des troubles locaux : augmentation de volume du cou, qui se caractérise une fois constitué, comme un goître diffus, bilatéral à prédominance droite, de consistance ferme et élastique, mal limité, animé de battements, de véritables souffles

dont la valeur diagnostique a été mise en évidence par M. le Professeur agrégé LIAN et ses collaborateurs; ce goître solidaire à la trachée, mobile à la déglutition, ne la comprime habituellement pas;

3) L'exophtalmie bilatérale est de règle avec élargissement de la fente palpébrale; les petits symptômes qui traduisent l'asynergie oculo-palpébrale et oculo-frontale sont moins importants.

4° la tachycardie permanente et sinusale aux environs de 100 à 120 pulsations par minute s'exagère sous l'influence des émotions, efforts, fièvre : elle s'accompagne souvent de manifestations cardio-vasculaires : en plus des palpitations de l'éréthisme du cœur, de souffles cardiaques dont on discute la signification organique ou anorganique, d'une modification de la tension artérielle (hypertension avec une différentielle un peu élargie).

5°) le tremblement, rarement généralisé, est localisé, le plus souvent, aux extrémités; il est fin, menu, régulier et rapide.

A ces symptômes fondamentaux, s'ajoutent encore de nombreux signes secondaires; ils n'en sont pas moins utiles à connaître, car ils sont souvent révélateurs. Parmi les plus fréquents, nous citerons : les troubles nerveux (insomnie), vasomoteurs (bouffées de chaleur, sueurs, thermophobie, dermatogragisme); quant aux troubles trophiques et sensitifs (névralgies), ils sont plus rares. Plus importants sont les troubles digestifs (inégalité de l'appétit avec phases de boulimie, des crises diarrhéiques — véritables coeliagies, troubles qui ont été bien étudiés dans la récente thèse de Mme BROUET-SAINTON¹.

Signalons encore des troubles urinaires (les crises de polyurie), respiratoires (polypnée), génitaux, importants à connaître et résultant de l'asynergie thyro-ovarienne. La fréquence de l'aménorrhée ou plutôt de la dysménorrhée contribue à la rareté de la grossesse. Parmi les troubles de l'état général, il faut particulièrement insister sur la fièvre qui s'observe par ondulations prolongées aux environs de 37°5-38°, ce qui doit toujours faire penser à une bacillose pulmonaire associée, surtout si elle s'accompagne d'un amaigrissement; pourtant ce dernier est un signe fondamental de la maladie de Basedow, pouvant survenir par poussées et pouvant atteindre 3 à 4 kgs par semaine. Remarquons d'ailleurs, que c'est un des rares symptômes cliniques qui soit incontestablement d'origine thyroïdienne et qui permette dans une large mesure, de confirmer

(1) Thèse de Paris, 1937.

le diagnostic et de juger la marche de l'affection. Toutefois, les examens de laboratoire peuvent apporter une confirmation biologique et, en particulier, le métabolisme basal dont la mesure reste encore actuellement indispensable pour poser le diagnostic et pour surveiller le traitement. Il est nettement augmenté de 30-50-80-100 % dans les formes graves et pendant les périodes de poussée; il traduit l'augmentation des combustions, que peut d'ailleurs confirmer l'étude de différents métabolismes. Il y a souvent une élimination exagérée d'urée et de phosphates, parfois une glycosurie alimentaire. Enfin il existe chez les hyperthyroïdiens des troubles de la fonction protéido-clasique qui se traduirait par une augmentation relative de la serine et une diminution notable de la globuline (MM. LOEPER et LEMAIRE). Il est important de rappeler que l'évolution de la maladie se fait par poussées entrecoupées de rémissions. Pendant les poussées, tous les signes cliniques s'exagèrent, les troubles fonctionnels peuvent devenir insupportables, l'amaigrissement ainsi que le métabolisme basal s'élèvent. Abandonnée à elle-même, la maladie de Basedow a un pronostic grave, la guérison spontanée est possible, mais rare; habituellement on voit survenir à plus ou moins longue échéance, des complications : oculaires (kératite, conjonctivite) mais surtout les trois éventualités habituelles : 1°) insuffisance cardiaque (allant de simples extrasystoles, crises de tachycardies paroxystiques jusqu'à l'arythmie complète); 2°) la tuberculose pulmonaire que l'on recherchera systématiquement par des examens cliniques et radiographiques; 3°) la cachexie.

Il est cependant important de connaître les formes cliniques qui sont nombreuses et, avant tout, les formes évolutives : Basedow aigu évoluant rapidement vers l'une des trois complications précitées; les formes symptomatiques, surtout les formes frustes ou dégradées, parmi lesquelles nous citerons la forme tachycardique et nous rapprocherons « le cœur irritable de guerre »; parmi les formes nerveuses « le basedowisme » dont SAINTON qui est plus un tempérament qu'une maladie. Ces formes frustes ou incomplètes avant d'être intégrées dans le cadre de la maladie de Basedow doivent être critiquées : la preuve du métabolisme basal devient indispensable (tout au moins actuellement, les autres tests comme nous le verrons plus loin, ne peuvent pas être utilisés aussi facilement), car il s'agit souvent plus de sympathicotonie que de Basedow à proprement parler, distinction importante à faire pour le pronostic et le traitement. Nous n'insisterons pas sur d'autres formes : 1°) forme de l'enfant évoluant comme un Basedow

aigu mais qui est souvent curable; 2°) le Basedow de l'homme qui est très grave, en général; 3°) formes étiologiques (hérédité, syphilis héréditaire, infections chroniques, tuberculose, infections aiguës comme le rhumatisme articulaire aigu) surtout les intoxications et, en particulier, l'abus du traitement iodé ou du traitement thyroïdien !

Enfin, les troubles endocriniens, et on sait l'importance de la vie génitale dans la genèse des maladies de Basedow. Citons encore les formes associées à l'autres troubles endocriniens (acromégalie, diabète) ectosymphathoses (maladie de Raynaud, sclérodémie); affections nerveuses (épilepsie, maladie de Parkinson surtout : on sait que pour cette dernière maladie le métabolisme basal est toujours augmenté, sans que l'on puisse affirmer qu'il s'agit d'une hyperthyroïdie.

On a enfin voulu opposer la maladie de Basedow à l'adénome thyrotoxisque de PLUMMER. En effet, ce dernier et BOOTHBY en 1914 ont distingué parmi les goîtres hyperthyroïdiens, deux variétés bien définies ayant chacune leurs symptômes propres et des bases pathologiques différentes : 1°) adénome toxique avec hyperthyroïdisme, dû uniquement à l'exagération de la sécrétion normale de la thyroïde; 2°) le goître exophtalmique caractérisé par l'hypersecretion d'une thyroxine insuffisamment iodée.

Cet adénome thyrotoxisque de PLUMMER est caractérisé anatomiquement par le goître nodulaire, et cliniquement par des signes d'hyperthyroïdie (amaigrissement, tachycardie, palpitations, etc...) débutant souvent 5 à 10 ans après le goître, ne s'accompagnant pas de troubles sympathiques; du point de vue thérapeutique, par l'inefficacité du traitement iodé. Par contre, l'iode modifiera favorablement les symptômes du goître exophtalmique en ramenant la formule chimique de la thyroxine à la normale. Pour P. DEMOUR et SLOSS¹, les deux types d'affections sont cliniquement différenciables.

Rappelons que DAUTREBANDE distingue des adénomes toxiques graves et des adénomes toxiques bénins. Pour DEMOUR, cette différenciation uniquement de quantum ne paraît pas être utile dans la pratique; en réalité, ces différences sont contestables et on tend à admettre l'identité stricte des deux affections. Nous pouvons ajouter que, pour notre Maître M. Guy LAROCHE, il n'existe aucune différence entre les adénomes toxiques des Américains et le goître basedowifié des Français². D'ailleurs dans

(1) Rev. franç. d'endocrin. Juin 1931.

(2) G. LAROCHE. Problèmes actuels de pathologie médicale (cours professé à la Faculté de Médecine de Paris), Ed. Masson, Paris 1931.

l'adénome toxique, il existe des lésions diffuses au cours du goître nodulaire; d'autre part, dans la maladie de Basedow, surtout après le traitement iodé on peut voir apparaître des nodules dits d'hypo-involution (c'est-à-dire les vésicules prenant l'aspect qu'elles ont dans le goître endémique). Déjà M. DAUTREBANDE a montré que l'adénome toxique, quoique plus résistant, réagissait favorablement à la thérapeutique iodée. DEMOOR et SLOSSE confirment le résultat obtenu; JACKSON signalant quelques cas d'adénomes toxiques favorablement influencés par l'iode, attribue cette action à une association d'adénomes toxiques et de Basedow. Par contre, M. le Professeur N. FIESSINGER¹ défend la conception de PLUMMER et déclare qu'il existe une différence entre la maladie de Basedow — maladie d'hyperthyroïdie avec hypersympathicotomie et l'adénome toxique — maladie d'hyperthyroïdie sans l'hypersympathicotomie; à ces deux variétés il ajoute le syndrome sympathique basedowiforme de M. LABBÉ qui est une hypersympathicotomie sans hyperthyroïdie. En effet, suivant son école il existe trois grands syndromes : 1°) La maladie de Basedow = hyperthyroïde + troubles sympathiques; 2°) hyperthyroïdie pure sans troubles sympathiques, tels certains goîtres avec hyperthyroïdie simple où le métabolisme basal est augmenté de même que dans le premier cas; 3°) les syndromes sympathiques purs = états parabasedowiens de MM. LABBÉ et G. DREYFUS (rares pour M. SAINTON) où le métabolisme basal est normal. Remarquons, que cette classification est trop théorique pour notre Maître M. Guy LAROCHE. C'est dans ce dernier syndrome que les auteurs veulent faire rentrer les états d'instabilité thyroïdienne individualisés par Léopold LÉVI dont les descriptions cliniques peuvent être reportées² à trois groupes de faits. Le premier comprenant les sujets présentant alternativement des signes d'hypo- et d'hyperthyroïdie, le deuxième comportant des sujets atteints en même temps de ces deux variétés contrastes (instabilité homochrome); dans le troisième groupe L. LÉVI classe les malades présentant des hyper- et hypothyroïdies partielles, locales, pouvant être discernées en clinique (instabilité thermique, vasomotrice, etc.).

Cette classification est combattue, comme nous l'avons dit, par l'école de M. LABBÉ qui considère les sujets dits « instables thyroïdiens » comme des instables du sympathique — conception surtout importante pour les applications thérapeutiques.

(1) Journal Médical Français, Déc. 1936.

(2) Voir l'article de M. G. LAROCHE : « La Clinique », Juill. 1936.

Le Professeur BAUER¹, établissant la classification des états hyperthyroïdiens n'accepte pas l'existence d'opposition entre le goître exophtalmique et un état simple d'hyperthyroïdie. Il propose une autre explication, en appliquant à l'hyperthyroïdie sa « loi de dysharmonie hormonale ». D'après lui il pourrait y avoir une action thyroïdienne isolée sur le sympathique, le métabolisme basal accru étant simplement un symptôme pouvant manquer au même titre que le goître par exemple. Aussi n'admet-il pas l'existence du syndrome parabasedowien sans élévation du métabolisme basal, car, dit-il, l'hyperthyroïdie peut être si légère que celui-ci n'est pas encore élevé, et l'irritabilité du sympathique si grande que ce dernier réagit plus tôt que ne le fait le métabolisme. En outre il existerait d'après lui un centre régulateur du métabolisme basal dans les noyaux tubériens et non exclusivement dans la thyroïde comme l'ont démontré d'ailleurs les travaux de GRAFF et de GRUENTHAL. Cette hypothèse séduisante s'oppose à celle de M. GILBERT-DREYFUS qui déclare la glande thyroïde comme ayant peut-être deux fonctions « l'une hémocrine, conditionnant au premier chef l'hypermétabolisme, l'autre neurocrine, toutes deux perturbées dans la maladie de Basedow, la deuxième l'étant seule dans les états parabasedowiens ».

Une autre classification est donnée par M. DE QUERVAIN qui distingue trois variétés au point de vue de la qualité de la fonction hormonale : 1°) le goître simple ou éthyroïdien ; 2°) le goître basedowifié ou hyperthyroïdien ; 3°) le goître hypothyroïdien — classification d'ailleurs adoptée par M. SAINTON².

Ces quelques classifications controversées plus ou moins montrent la difficulté de la délimitation de la maladie de Basedow. C'est dire l'importance du critère des tests, que nous passerons en revue dans le chapitre suivant.

TESTS

Nous avons vu plus haut les signes de la maladie de Parry-Graves-Basedow, signes qui sont autant de tests nécessaires pour poser le diagnostic de la maladie, donc pour entreprendre son traitement et surtout pour suivre son évolution. Le diagnostic de la thyroétoxicose se basera sur toute une série

(1) Presse Médicale, 5/XI/1936.

(2) La Semaine des Hôpitaux de Paris, 31/4/1934.

d'épreuves, dont la principale, tout au moins pour le moment, sera l'évaluation du métabolisme basal.

En effet, comme le dit notre Maître M. Guy LAROCHE¹, il est certain que l'augmentation du métabolisme basal est un des critères les plus exacts qui permettent de porter le diagnostic de syndrome de Basedow. Il est extrêmement précieux pour le diagnostic des formes frustes (Basedow sans goitre, sans exophtalmie, formes tachycardiques pures). Pour le Profes. MARANON il n'est indispensable que dans les cas douteux²; sans doute la clinique permet-elle en général de poser le diagnostic car la tachycardie et l'amaigrissement sont deux signes excellents (DEMOOR³ considère que seule la tachycardie est un signe constant), sur lesquels on peut se fonder. Cependant, plusieurs auteurs, notamment le Professeur LABBÉ, admettent que l'absence du métabolisme basal élevé doit faire éliminer le diagnostic de maladie de Basedow, (il s'agirait alors pour l'école de M. LABBÉ du syndrome parabasedowien). Le Professeur MARANON est du même avis. M. ESCALIER⁴ déclare qu'on doit reconnaître qu'il existe des états sympathicotoniques, certaines exophtalmies, des tremblements et beaucoup de tachycardies qui doivent être détachés de l'hyperthyroïdie et où le métabolisme basal reste toujours parfaitement normal.

D'autres auteurs, par contre, estiment que le métabolisme basal peut rester normal au cours de l'hyperthyroïdie la plus authentique (hyperthyroïdie de Barkès)⁵.

Nous avons vu que le Profes. BAUER n'accepte pas l'existence d'opposition entre le goitre exophtalmique et un état simple d'hyperthyroïdie; il considère que le métabolisme basal accru étant simplement un symptôme, il peut manquer au même titre que le goitre par exemple. En effet, MOELLER signale des cas où les signes cliniques du goitre ont précédé notablement l'augmentation du métabolisme basal, de même BRAM⁶ a observé 220 cas de maladie de Basedow sans augmentation du métabolisme basal, aussi le Profes. BAUER déclare-t-il que : 1°) la présence du métabolisme basal n'est pas indispensable pour établir le diagnostic de la maladie; 2°) ces cas prouvent que la maladie de Graves, contrairement à l'opinion de l'école de M. LABBÉ n'est pas le synonyme de l'hyperthyroïde.

Nous pouvons dire avec notre Maître M. Guy LAROCHE, qu'à l'hyperthyroïdisme s'ajoute un certain degré de dysthyroïdie

(1) Problèmes actuels de la pathogénie médicale (éd. Masson, Paris, 1931).

(2) Le Progrès Médical, 2-X-1937.

(3) Am. J. of Surgery, 1934.

(4) Journées Hormonales de Paris, 1937 (éd. Baillière).

(5) Presse Médicale, 5/XI/1936.

(6) Endocrinology, Janv. Fév. 1933.

qui serait un élément important de la maladie comme le déclare d'ailleurs le Profes. GLEY. D'ailleurs il nous semble que nous pouvons appliquer pour la glande thyroïde ce que M. le Professeur LOEPER a écrit à propos des glandes à sécrétion interne : « je préfère dysfonctionnement, car la sécrétion d'une glande petite ou grande, déformée ou fibreuse, n'est pas toujours une exagération, ou une défaillance; elle est bien plutôt une déviation »¹; 3°) le syndrome peut se manifester sans signes d'excitation thyroïdienne; nous avons vu que le Profes. BAUER est du même avis.

Quoi qu'il en soit, le métabolisme basal est indispensable au triple point de vue : diagnostic, pronostic et surtout thérapeutique. En ce qui concerne le premier, nous pouvons dire avec notre Maître M. Guy LAROCHE, que si cette méthode de laboratoire apporte un point extrêmement important de diagnostic, elle ne doit pas être considérée comme un élément de certitude car les troubles des glandes à sécrétion interne sont trop complexes, trop mal connus et ont des répercussions trop variées d'une glande sur les autres, pour que cette seule épreuve de laboratoire puisse décider d'un diagnostic unique. Le métabolisme basal n'augmente que si l'hyperthyroïdie est déjà considérable, ce qui explique aussi les cas de MOELLER et de BRAM, cités plus haut. Il nous paraît très probable que des cas frustes de maladie de Basedow puissent échapper au laboratoire, sans parler des variations du métabolisme sous l'influence des facteurs variés; ces derniers sont les mêmes que ceux que nous avons signalés plus haut pour les variations de la quantité de l'iode dans la glande thyroïde. Si donc sa valeur pronostique est grande, on ne peut pas se baser sur cette épreuve du laboratoire. Par contre, elle a une importance extrême au point de vue de la surveillance du traitement. En effet, nous pouvons dire avec M. ESCALIER² que la connaissance du métabolisme basal permet de décider si le traitement doit être poursuivi, intensifié ou modéré; il évite un renversement des phénomènes par une thérapeutique trop active.

Rappelons que l'unité de mesure du métabolisme basal est la chaleur dégagée en une heure par mètre carré de surface du corps en repos complet, à une température moyenne et un jeûne de 12 heures (DUBOIS). Normalement chez l'homme le métabolisme basal est presque constant, étant de 54 % à 10 ans, de 40 % de 10 à 40 ans, de 36 % à 70 ans. Chez la femme il est un plus bas, étant de 51 % à 10 ans, 37 % de 10 à 40 ans, et de

(1) M. le Profes. LOEPER, Conclusions pratiques des Journées Hormonales de Paris, 1937.

(2) Journées Hormonales de Paris, 1937.

33 % à 70 ans. Remarquons que l'écart normal est de 15 % environ. Dans l'hyperthyroïdie, le métabolisme basal augmente de 20 à 40 %, dans les cas légers et de 60 à 100 % dans les cas graves. Cependant, répétons-le encore une fois, il ne faut pas accorder confiance absolue, illimitée à ce procédé de contrôle, car il a été constaté (GAUDICHEAU et LAINÉ) que dans certains cas, sa valeur se rapprochait de la normale alors que le sujet continuait à maigrir et que les signes de la maladie ne s'amendaient pas; pourtant toutes les mesures avaient été faites par le même opérateur et avec les mêmes appareils.

Essayant de faciliter le diagnostic des cas frustes, de nombreux autres tests ont été proposés et, tout dernièrement, celui de la disparition du glutathion oxydé du sang. En effet, une hypersécrétion de thyroxine qui augmente considérablement la vitesse des oxydations cellulaires, augmenterait le taux du glutathion réduit et diminuerait celui du glutathion oxydé, de telle sorte que le rapport entre ces deux formes de glutathion se rapproche de 0; dans le sang humain normal ce système oxydo-ré-

ducteur est en équilibre pour un rapport : $\frac{\text{glutathion oxydé}}{\text{glutathion réduit}} = 0,10$

(RIVOIRE et BERMOND)¹. Ces auteurs, sur 37 malades traités atteints d'hyperthyroïdose ont trouvé une seule fois un quotient glutathionémique normal. D'après eux, ce test est une épreuve extrêmement sensible de l'hyperthyroïdose, mais n'étant pas quantitative, elle est donc inférieure au métabolisme basal dont l'ascension est plus ou moins proportionnée à l'intensité de l'hyperthyroïdie. Néanmoins, ce test marquerait pour ces auteurs une éclatante supériorité sur le métabolisme basal qui n'a qu'une valeur restreinte sur le diagnostic des hyperthyroïdies frustes

D'autres tests ont été proposés :

1°) *le triangle glycémique de Labbé*. — Nous pouvons remarquer que le mode de traversée des glucoses après l'absorption digestive peut être modifié non seulement par l'hyperthyroïdose, mais aussi par d'autres circonstances, ce qui lui enlève beaucoup de sa valeur.

2°) *La mesure de l'angle d'impédance* est basée sur le principe que les basedowiens opposent au courant électrique une diminution de résistance. SEXTON et LAMY, en perfectionnant la technique sont arrivés à la notion que dans la thyrotoxicose, l'angle d'impédance se trouve presque toujours augmenté dans la même proportion que le métabolisme basal.

(1) Presse Médicale, 22-9-1937.

3°) *Epreuve à l'iodure de sodium* : elle consiste à injecter par voie veineuse une solution de 10 % de I Na à la dose d'un centigr. par 10 kgs de poids; dans les cas d'intoxication thyroïdienne, on observe une élévation de la glycémie.

4°) *La réaction à l'adrénaline* (épreuve de GOETSCH) consiste à injecter par voie sous-cutanée 1 mmgr. d'adrénaline après l'ingestion de 50 gr. de glucose dilué dans 400 gr. d'eau. Chez les hyperthyroïdiens, on observe des palpitations, de la tachycardie, de l'hypertension artérielle, de l'anxiété, de la glycosurie.

On peut obtenir aussi, en injectant le post-hypophyse (épreuve de CLAUDE, BAUDOUIN et PORACK) chez les hyperthyroïdiens une brachycardie et de la glycosurie.

5°) *Test d'hypocholestérolémie*. — EPSTEIN et LAUDE, en 1922, ont établi une relation entre l'activité du corps thyroïde et le taux du cholestérol sanguin. En 1929, notre Maître, M. Guy LAROCHE, a repris la question chez les basedowiens, et a constaté qu'il y avait un certain parallélisme entre l'augmentation des échanges jugés par le métabolisme basal et la cholestérolémie, sans qu'on puisse l'établir en règle absolue. Si les grosses chutes du cholestérol sont l'indice d'un état général grave, il est fréquent d'après lui de rencontrer des cholestérolémies normales ou même augmentées dans la maladie de Basedow, le taux du cholestérol sanguin étant fonction de facteurs multiples qui peuvent se neutraliser. Après sept ans, son avis est resté le même¹ : des chutes du cholestérol sanguin à 1 gr. 30 indiquent la gravité des troubles de la nutrition chez les basedowiens. Le relèvement du taux de la cholestérolémie chez ces sujets est, par contre, un signe de pronostic favorable et coïncide avec la reprise du poids et la chute du métabolisme basal, mais il serait vain de vouloir remplacer, comme certains auteurs ont voulu le faire, les courbes du métabolisme basal par celles de la cholestérolémie. Le test du cholestérol est beaucoup moins sensible, plus irrégulier et dépend de trop de facteurs, pour que nous puissions en retirer des indications précises à l'égard du degré de l'hyperthyroïdie.

HUXTAL, de Boston² insiste sur le fait que le taux du cholestérol dans le sang est faible dans les cas de thyrotoxicose. Max LÉVI et GALE³ citent EPSTEIN et LAUDE qui, après des milliers d'observations, ont remarqué l'élévation des cholestérolémies au cours de l'insuffisance thyroïdienne. Ces auteurs.

(1) Revue de Médecine, Avril 1937.

(2) Amér. Journal of Surgery, 1934.

(3) Presse Médicale, 15 juillet 1936.

de même que M. le Professeur agrégé de GENNES, ont pu traiter l'hypercholestérolémie chronique par la thyroxine.

Quoiqu'il en soit, nous pouvons dire avec notre Maître M. Guy LAROCHE que le pronostic d'un basedowien ne peut se juger que par un ensemble de renseignements retirés des divers examens de laboratoire et de clinique.

6° *Le test de l'iodémie* est actuellement celui qui est le plus étudié. Malheureusement, il n'est pas encore mis au point. Rappelons pour mémoire, que le taux de l'iode dans le sang serait de 9 γ % chez la femme et de 10 γ % chez l'homme; dans le syndrome de Basedow, SCHITLHEIM donne le chiffre 17,5 γ %; tout récemment, ELMER a essayé de doser l'iode qualitatif (minéral, organique, thyroxinique)¹ sans qu'on puisse en tirer actuellement des conclusions concrètes.

Quant aux autres tests, ils sont beaucoup moins précis et moins intéressants. La multiplication des tests nécessaires pour poser le diagnostic de la maladie de Basedow semble montrer l'insuffisance des signes cliniques de la maladie, considérés auparavant comme indispensables. En effet, 1°) il est démontré que les goîtres toxiques peuvent exister avec une symptomatologie très complète sans qu'il soit possible de percevoir une augmentation pathologique du volume de la glande thyroïde; 2°) en ce qui concerne l'exophtalmose, PLUMMER, en 1912, admettait dans ses conclusions que d'une part, l'hyperplasie et l'hyperthyroïdie diffuse de la glande thyroïde étaient des lésions anatomiques propres à la maladie de Basedow, d'autre part, l'exophtalmos semblait être en relation directe avec l'hyperplasie qui ne pouvait apparaître sans elle. Or, les travaux de MARINE et CATELL ont montré que, lorsque spontanément, ou sous l'influence du traitement iodé la glande subit une involution qui peut être complète avec le retour à la normale de la structure histologique, souvent l'exophtalmos seule existe; l'hyperplasie diffuse ne paraît donc pas avoir de rapport « direct » avec l'exophtalmie (P. DEMMOR et SLOSSE). D'autre part, il n'est pas exceptionnel de rencontrer des cas typiques de maladie de Basedow où l'exophtalmie fait défaut. Ainsi, M. JUSTIN-BESANCON² considère qu'il n'y a pas de parallélisme absolu entre l'intensité des signes d'hyperthyroïde et le degré d'exophtalmie. En outre, il est fréquent d'observer des exophtalmies résiduelles considérables après un traitement efficace de l'hyperthyroïdie dans la maladie de Basedow. Enfin, il n'est pas rare de rencontrer des exophtalmies analogues à celles de

(1) Ucko Paris Médical, Mai 1934.

(2) Progrès Médical, 1932.

la maladie de Basedow chez des malades présentant des perturbations neuro-végétatives isolées en dehors de tout symptôme d'hyperthyroïdie; 3°) en ce qui concerne le métabolisme basal, nous avons vu plus haut quelle est sa valeur; 4°) Par contre, presque tous les auteurs sont d'accord à l'unanimité sur la constance de la tachycardie dans les cas d'hyperthyroïdie; 5°) Enfin l'amaigrissement est un symptôme auquel les traités classiques n'attachent pas une importance suffisante; il constitue pourtant un des meilleurs signes révélateurs et de diagnostic; il suit presque parallèlement les variations du métabolisme basal; si bien, que, sans toutefois présenter une méthode d'appréciation aussi rigoureuse que la recherche du métabolisme basal, il constitue une indication très précieuse sans être absolue, et qui doit toujours faire penser à la tuberculose associée.

Pour M. SAINTON, de tous les tests qui peuvent dans l'hyperthyroïdie permettre de confirmer le diagnostic, il n'en est que 3 qui soient faciles à rechercher : le métabolisme basal, le test d'hypocholestérinémie, le test d'hyperglycémie provoquée¹. Mais en ce qui concerne les observations que nous avons pu recueillir dans le service de notre Maître M. Guy LAROCHE, nous n'avons insisté, suivant ses conseils, que sur les 3 tests : 1°) le poids, 2°) le pouls, 3°) le métabolisme basal. D'ailleurs l'iodothérapie, comme nous le verrons plus loin, constitue un véritable traitement-pierre de touche du diagnostic clinique de l'hyperthyroïdie, car sans action sur les fausses hyperthyroïdies, l'iode ainsi que la diiodotyrosine agit nettement sur les affections basedowiennes typiques ou atténuées.

PATHOGENIE DU TRAITEMENT IODÉ DES HYPERTHYROIDIENS

Le rôle de l'iode dans le traitement des hyperthyroïdiens est connu, nous l'avons vu plus haut, depuis l'antiquité. La thyroïde a besoin, pour remplir ses fonctions d'une certaine quantité d'iode. Si celle-ci ne lui est pas offerte par la nature, elle subit une hyperplasie compensatrice qui lui permet de mieux capter le métalloïde qui circule en trop petite quantité dans le sang.

Cependant l'hyperplasie de la thyroïde peut être produite expérimentalement par des causes très diverses : manque de propreté, manque de vitamines dans la nourriture. Or, d'après

(1) Gazette Médicale de France, 1-1-37.

certain auteurs, l'action de l'iode ne serait plus purement physiologique, mais en partie micro-pharmacologique¹.

SALTER et LERMAN² discutent l'action de l'iode dans l'hyperthyroïdie animale ou humaine au point de vue des effets chimiques de ces produits sur la glande même. L'administration de l'iode dans l'hyperthyroïdie doit produire un désordre (« disturbance ») profond dans la production de l'hormone, l'effet de la thérapeutique iodée étant intimement lié à la genèse des protéines de la thyroïde. L'effet histologique le plus frappant résultant de l'administration d'iode à un malade avec le métabolisme basal élevé est la chute rapide des follicules avec formation de substance colloïde. La glande examinée macroscopiquement apparaît en quelques jours beaucoup plus volumineuse; la simple administration d'iode et des composés de peptones suffit pour que l'organisme puisse produire la thyroglobuline à très bref délai.

WILLER³ distingue trois groupes d'affections de la glande thyroïde susceptibles d'être traitées par l'iode :

1°) goître endémique avec peu de substance colloïde polymorphe; le traitement iodé pré-opératoire augmente sa quantité;

2°) Hyperthyroïse avec beaucoup de colloïde; après le traitement iodé, la structure histologique demeure inchangée;

3°) goître exophtalmique où, sous l'influence de l'iode, la colloïde ancienne est résorbée et de nouvelles formations colloïdes apparaissent. Dans ce cas, l'iode peut avoir une influence salutaire, mais uniquement quand il est administré correctement et sous la surveillance médicale. L'auteur conclut que dans tous les cas d'affections thyroïdiennes, il s'agit d'une insuffisance de la glande qui est compensée par l'iode.

Dans un article assez récent, le Profes. ZONDECK⁴ considère que les muscles des basedowiens ont besoin d'une quantité énorme thyroïdienne. En effet, l'auteur voit dans le Basedow une mauvaise utilisation de l'oxygène, la conséquence, c'est que l'organisme cherche à contrebalancer cette déficience par une augmentation de l'excrétion hormonale thyroïdienne; c'est donc suppose-t-il « un trouble primaire dans la périphérie ». Pour KATO⁵, l'iode minéral agit comme sédatif à l'égard de l'hyperfonctionnement de la thyroïde en assurant la conservation des composés iodés dans la glande.

(1) in DE QUERVAIN, 18-IV-1936.

(2) New England J. of medic. Mars 1937.

(3) Mediz. Klinik 24-7-1936. (Résumé in Presse médicale, 1936, p. 189).

(4) Presse médicale, 15-9-1936.

(5) The Tohuhu J. of Exper. Med., p. 422, Septembre 1936.

Quoiqu'il en soit, nous pouvons dire avec M. le Prof. agrégé HUGUENIN¹ que, biologiquement parlant, la thérapeutique des hyperthyroïses par l'iode apparaît comme en plein empirisme et par définition même incertaine de ses résultats qui peuvent être excellents, indifférents ou néfastes sans que l'on puisse préjuger.

ROLE DE LA DIIODOTYROSINE DANS LA PATHOGENIE DU TRAITEMENT IODE DES HYPERTHYROIDIENS

En tous cas, n'oublions pas, que le traitement iodé de la maladie de Basedow, que ce soit le lugol ou la diiodotyrosine, comme l'avait indiqué le Professeur MAURIAC « ne guérit pas les basedowiens, il les fait vivre en les ramenant à la normale, comme l'insuline fait vivre les diabétiques ».

Contrairement à M. ELMER², HARRINGTON, et M. DAUTREBANDE considèrent l'action de l'iode comme non spécifique en se basant sur le fait que l'iode administré per os au cours des états hyperthyroïdiens, se combine vraisemblablement sous forme de diiodotyrosine pour exercer son action sur la sécrétion thyroïdienne, aussi pensent-ils, qu'il vaut mieux fournir aux malades la combinaison toute faite. Cependant GUTMAN fait remarquer que l'ignorance du métabolisme iodé intermédiaire dans la glande thyroïde rend impossible l'acceptation ou le refus de cette hypothèse.

Quoiqu'il en soit, la diiodotyrosine peut être considérée avec SALTER et LERMAN, comme une prohormone³, elle serait à peu près comme la carotène qui est une provitamine par rapport à la vitamine A, ou comme l'ergosterol par rapport à la vitamine D. Vu sous cet angle, l'effet de la thérapeutique iodée est en premier lieu de favoriser la synthèse de la diiodotyrosine, et quand celle-ci est accumulée, de l'introduire dans la synthèse de l'hormone (thyroxine) plutôt que de la déposer; ainsi la protéine thyroïdienne biologiquement active peut être obtenue à partir de la diiodotyrosine, peptone relativement inactive (?). Comme l'action principale de la thérapeutique iodée dans l'hyperthyroïdisme est l'accumulation de la diiodotyrosine dans la glande thyroïde, il est logique de supposer que l'hyperproduction (the depleted stores) de l'hormone dans la glande se fait à partir de la première, grâce à l'enzyme thyroïdienne.

(1) Journées Hormonales de Paris, 1937.

(2) Paris Médical, 12-XII-1936.

(3) New England J. of Medicine, 14-IV-1937.

LA DIIODOTYROSINE EN CLINIQUE

Les constatations expérimentales d'ABELIN devaient inciter à essayer la diiodotyrosine dans le traitement des hyperthyroïdies et dans la maladie de Basedow. Nous pouvons dire avec notre Maître M. Guy LAROCHE, combien fut notre étonnement de constater le contraste qui existe entre le nombre de publications étrangères parues à ce sujet et le petit nombre de publications françaises.

Nous étudierons les plus récentes de ces diverses publications en les classant d'une part suivant qu'elles soient favorables ou non au traitement, d'autre part d'après leurs sources étrangères ou françaises.

1° *Observations recueillies dans la littérature étrangère et favorables à l'usage de la diiodotyrosine.*

En 1931, KOMMEREL apporte une statistique de quatre cas de Basedow traités par la diiodotyrosine est très nettement améliorés; il ajoute cependant que le traitement doit être intermittent sans quoi on risquerait d'amener une élévation secondaire du métabolisme de base¹.

CHOTZEN dans trois cas de Basedow a obtenu une amélioration rapide.

SCHURMEYER et WISSMANN en 1932 ont observé en traitant par la diiodotyrosine sept cas de Basedow, une diminution de métabolisme basal au début de la médication, une amélioration durable des symptômes subjectifs et objectifs, une augmentation du poids; il est vrai qu'il s'agissait de cas légers; dans les cas graves, la diiodotyrosine a été employée comme traitement pré-opératoire, elle se montrait alors supérieure à l'iode².

STEINITZ et THAU insistent sur l'action heureuse de la diiodotyrosine³.

ZIMMEMANN arrive à peu près aux mêmes conclusions⁴.

GUTMANN et SLOAN considèrent que la diiodotyrosine est, dans le traitement de l'hyperthyroïdisme le médicament de choix qui améliore les symptômes et fait baisser le métabolisme basal. L'observation de 30 malades a confirmé leur opinion; les résultats obtenus ont été semblables à ceux que l'on obtient avec une solution de Lugol. Dans 24 cas ils ont constaté

(1) Munich Medic. Woc., N° 33, 1931.

(2) Klin. Woch., page 661, 1932.

(3) Deut. Medic. Woch., page 2.001, 1932.

(4) Société de Médecine de Vienne 1-11-1932 et Klin. Woch., page 445, 1933.

une augmentation de poids de 300 grs dès la première semaine de traitement et un peu moins dans la deuxième¹.

M. DAUTREBANDE donne une statistique de 17 malades traités par l'iode avec la chute du métabolisme basal de + 60 % à + 21 %; comme résultat de traitement prolongé il cite les chiffres suivants : traitement de 2 ans et demi : de + 39 % à + 16 %, un an de + 11 %, 6 mois de + 80 % à + 29 %; 3 mois de + 27 % à 0.

MALLER et EGERT ont observé 2 malades qui ont pris du Lugol pendant 2 ans, puis de la diiodotyrosine de 0 gr. 10 à 0 gr. 30; de + 142 % le métabolisme basal est tombé à + 105 %.

CERVERA² déclare que l'action de la diiodotyrosine se manifeste avec plus d'apparence dans les cas où elle a été employée à la place de la radiothérapie.

DE CASTILLO, WINKENVERDEN, COULON, PARADE, sont de même avis.

LAPP a utilisé la diiodotyrosine en voyant l'insuffisance du traitement par la méthode de PLUMMER (Lugol), qui se terminait de règle par l'intervention chirurgicale sur le goître. Un des arguments importants en sa faveur était l'absence présumée de l'action ultérieure de l'iode. LAPP cite le cas d'une femme de 42 ans qui, après un court traitement par la diiodotyrosine a vu tomber son métabolisme basal de + 36 % à - 3 %. Or, nous verrons plus loin que le traitement répété était plutôt nuisible, aussi l'auteur n'emploie la diiodotyrosine que seulement comme le moyen pré-opératoire (de même que le Lugol) ou bien quand il considère que l'emploi de l'iode est suffisant sans que l'on soit obligé de recourir à une intervention chirurgicale³.

EDELMAN précise que bien la médication iodée fût reconnue favorable dans le traitement de Basedow, son usage était délaissé à cause de son danger. Par contre la diiodotyrosine qui est aussi active que l'iode inorganique, ne présente pas le même danger; c'est ce qui décide l'auteur à utiliser dans les cas où la thérapeutique iodée promettait le résultat favorable⁴.

M. DANIPOULU croit qu'on a beaucoup exagéré les accidents d'hyperthyroïdisme causés par le traitement iodé et qu'il est très utile d'augmenter les quantités d'iode qui empêcheraient la production des hyperthyroïdies⁵.

(1) J. of Am. med. Ass. TGI, page 256, 1933.

(2) Comm. à l'Acad. de Méd. de Barcelone le 11-7-1934.

(3) Mediz. Klin. 9-11-1934.

(4) Wiener. Klin. Woche, 6-XII-1935 in J. A. M. A., page 584, Février 1936.

(5) Presse Méd., N° 36, 1937.

2° Observations publiées en Français et favorables à l'utilisation de la diiodotyrosine.

1°) Citons avant tout les publications de MM. PARRHON et BALIEF concernant les deux cas de maladie de Basedow améliorés par la diiodotyrosine. Dans l'un d'eux le but visé a été même dépassé, car on a constaté l'apparition du syndrome myxoédémateux disparu d'ailleurs dès la cessation du traitement¹.

2°) Notre Maître M. Guy LAROCHE² a étudié l'action de la diiodotyrosine sur 14 basedowiennes; la durée du traitement remontait dans certains cas à plus de deux ans. Les détails de ces 14 observations se trouvent parmi les 37 cas recueillis dans son service et que nous publions plus bas.

3°) Mlle COMERMA déclare dans sa thèse³ que la diiodotyrosine a une action similaire à la solution de lugol; elle expose le résultat du traitement dans 24 cas où elle n'a pu constater qu'un seul échec; par contre elle a observé un abaissement de + 100 % et + 15 %, une augmentation rapide du poids; une diminution de la tachycardie, et une atténuation du tremblement.

4°) A peu près en même temps, M. HOROVITZ⁴ a constaté dans 16 cas de Basedow traités par la diiodotyrosine 7 cas de guérison complète (?), 7 cas d'amélioration et 2 cas d'état stationnaire. Il considère que ce traitement est équivalent au traitement iodé.

5°) Quelques mois après, M. DELCOURT-BERNARD a publié le résultat des 12 cas d'hyperthyroïdie avec un bon résultat⁵; il considère que ce produit administré seul ou avec le lugol peut rendre de réels services.

6°) M. BENECH⁶ (Service du Prof. LABBÉ) publie en 1935 le résultat de ses observations et en déduit que l'action de la diiodotyrosine est plus douce et plus durable que celle de l'iode. M. MASSABIAU est du même avis. M. SAINTON déclare être très satisfait de cette médication qui serait moins brutale et mieux tolérée par l'estomac que la solution de lugol.

7°) M. WAHL, de Marseille⁷ n'a jamais observé d'intolérance à la diiodotyrosine, l'auteur considère que ce médica-

(1) Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 29-4-1932.

(2) Presse Médicale, 13-6-1934.

(3) Paris, 1934.

(4) Thèse Strasbourg, 1935.

(5) Presse Médicale, 21-7-1934.

(6) Concours Médical, 31-3-1935.

(7) Pratique Médicale Française, N° 3, 1936.

ment a une action spécifique sur l'état psychique de certains enfants.

8°) M. GOUX¹ (Service du Prof. JEANNENEY) prétend que la diiodotyrosine n'agit que dans les formes légères où le métabolisme basal ne dépasse pas 25 %; quant aux formes moyennes, ainsi que dans les formes graves (au-dessus de 40 %) il ne peut être considéré que comme un préparateur à la chirurgie ou à la radiothérapie. Il cite les résultats du Dr. HIRTZ de Bordeaux, qui l'a employée avec succès dans les cas d'hypersympathicotonie.

9°) M. SUBREVILLE dans sa thèse² admet que si les résultats obtenus par la diiodotyrosine sont passagers et partiels, son emploi est intéressant, car il existe néanmoins des hyperthyroïdiens iodorésistants, qui ne cèdent qu'à la diiodotyrosine.

10°) M. AZERAD³ reconnaît que sur deux points accessoires seulement, la diiodotyrosine paraît supérieure au lugol; 1° c'est un composé stable et de conservation facile (alors que la solution de lugol doit être renouvelée fréquemment); 2° la diiodotyrosine n'expose pas aux accidents de iodisme et est plus facilement acceptée des malades.

3° Observations étrangères défavorables à la diiodotyrosine.

Nous citerons avant tout le cas de WERMER⁴, qui raconte l'histoire d'une hyperthyroïdie survenue au cours du traitement d'un simple goître par l'emploi quotidien de 0 gr. 30 de diiodotyrosine.

Le prof. BAUER s'inquiéta de ce fait craignant que ce nouveau traitement qui ne lui paraissait pas supérieur à l'iode, n'incitât à retarder l'intervention chirurgicale ou la radiothérapie, seules efficaces d'après lui⁴. A cela, ZIMMERMAN, à la Société Médicale de Vienne⁵, répondit qu'une dose de 0 gr. 30 de diiodotyrosine pour un goître simple a pu être trop élevée.

ELMER⁶ déclare que les recherches récentes (surtout celles de FORSTER) montrent que l'action de la diiodotyrosine n'est pas différente de celle de l'iode inorganique, aussi il n'y a pas de raison de l'administrer.

(1) Thèse de Bordeaux, 1936.

(2) Thèse de Toulouse, 1936.

(3) Bulletin Médical, 31-10-1936.

(4) In G. LAROCHE et KLOTZ. *Presse Médicale*, 13-7-1934.

(5) Société de Médecine de Vienne, 1-12-1932.

(6) Paris Médical, 12-12-1936.

DE COURCY¹ va plus loin et considère que l'iode inorganique est préférable à la diiodotyrosine.

L'enquête de Medizinische Klinik, faite en 1935 sur les divers procédés thérapeutiques, montre que les auteurs (DENNIG, NONNENBRUCH, NORDMANN, STURM), qui sont d'accord pour préconiser l'iode comme traitement pré-opératoire ne mentionnent même pas la diiodotyrosine. Il en est de même de FRASER².

Déjà en 1932, SCHURMEYER et WISMANN³ avaient constaté dans 7 cas qu'un traitement trop prolongé (?) provoquait parfois une élévation secondaire du métabolisme basal qui cédait dès que l'on supprimait provisoirement le médicament.

LAPP⁴ déclare que l'insuffisance du traitement par la méthode de PLUMMER, comme nous avons déjà dit plus haut, l'avait amené à utiliser la diiodotyrosine comme temps pré-opératoire de maladie de Basedow. Il a constaté que le métabolisme basal baisserait sans qu'il y ait eu « d'accroissement de rendement ». Si au début il était favorable à son emploi, il l'est moins actuellement. En effet, au début il pensait que la diiodotyrosine agissait sans l'intervention de l'iode et ne fermait pas la voie à l'opération ultérieure (PARADE); aussi on pouvait fixer l'intervention à n'importe quelle date (ZIMMERMANN). Un des arguments en sa faveur était l'absence de « iodisme ». Or, LAPP décrit, il est vrai un cas de basedow grave chez un homme, sur lequel la diiodotyrosine n'a fait aucun effet. Chez les autres le métabolisme basal est tombé au bout de quatre jours sans augmentation de poids. De plus, l'auteur n'observait pas constamment la chute en lysis du pouls, si caractéristique dans le cas de l'emploi du lugol. Comme c'était au début de l'application de la diiodotyrosine il n'osait pas l'employer qu'à de très faibles doses; le résultat était semblable à celui qu'on obtenait avec l'iode inorganique à des doses trop petites; c'est ce qui a fait supposer à LAPP que l'action de la diiodotyrosine était en somme due à l'iode. Par la suite il a constaté le relèvement du métabolisme basal aussi bien au cours d'un traitement prolongé que lorsqu'on cessait tout emploi de ce médicament, au moins au niveau initial, et voire au-dessus dans les cas plus pénibles. Déjà ABELIN, ainsi que certains autres cliniciens⁵ ont attiré l'attention sur l'action purement passagère du médicament. LAPP expose les cas

(1) Archives of Surgery. Vol. 32, Février 1936.

(2) The Practic. Décembre 1935.

(3) Klinik Woche, p. 66, 1932.

(4) Mediz. Klin. 9-2-1934.

(5) Notamment Kommerel en 1931.

de malades traités depuis plus de deux mois qui, améliorés avaient cessé tout traitement pendant une durée de quatre à six mois; or après cet intervalle LAPP constata le retour à leur état initial; tel est le cas assez décourageant d'une malade de 42 ans avec un métabolisme basal à plus de 36 % qui, sous l'influence du traitement est tombé à moins 3 %; or, après une réascension secondaire du métabolisme basal le médecin de famille a redonné le même traitement (malgré le conseil de l'auteur (?)) et a observé une chute nouvelle du métabolisme basal. Or, après cinq mois celui-ci s'est relevé à + 60 % avec aggravation de l'état général. Comme le même graphique d'élévation du métabolisme basal se répétait dans les autres cas, LAPP a renoncé à employer la diiodotyrosine comme traitement à répétition. Le niveau diminué du métabolisme basal sous l'influence du traitement par la diiodotyrosine ne pouvait pas être maintenu. L'auteur n'a pas pu constater l'état de « l'iode-Basedow », car il n'a pas continué le traitement; il n'a constaté aucune différence avec l'action du lugol contrairement à ZIMMERMANN. Aussi ne l'emploie-t-il que comme moyen pré-opératoire au même titre que le lugol.

BECKHUIS¹ déclare que très peu de publications constatant le succès de l'emploi de la diiodotyrosine ont pu être relevées par lui dans les périodiques. Lui-même, il a utilisé de petites doses (6 milligrs) parce que d'après lui, celles-ci d'effet égal à de grosses (0 gr. 10 à 0 gr. 20), ne provoquent pas l'aggravation, lorsqu'on supprime le traitement, au cas où le malade n'a pas réagi. Il cite trois observations avec de mauvais résultats. Dans le premier, après deux mois de traitement par la diiodotyrosine le métabolisme basal est monté à 159 % (?). Après un traitement par le lugol il a pu enfin arriver à saisir le moment propice pour l'opération; il constata qu'au bout de 9 mois de traitement la diiodotyrosine n'a produit aucun effet. Dans un autre cas la malade s'était montrée réfractaire vis-à-vis de l'iode, ce fait doit être attribué d'après l'auteur à l'usage antérieur de la diiodotyrosine. En somme, les conséquences de l'usage de la diiodotyrosine sont d'une part l'aggravation de l'état de santé après son emploi; d'autre part l'augmentation après chaque temps de traitement effectué, de la durée de l'attente de l'acte opératoire. Il a constaté que lorsqu'on n'opérait pas dans les cas qui ne le nécessitaient pas, l'effet de l'action était (comme d'ailleurs celui de Lugol), de très courte durée; d'autre part, si la maladie était réfractaire

(1) Niederl. T. von GENEES, 79-III-1933.

au traitement, elle pouvait s'aggraver sans aucune possibilité d'amélioration postérieure; enfin souvent après la cessation de l'usage de la diiodotyrosine on observait l'aggravation de tous les symptômes. Aussi d'après l'auteur la diiodotyrosine ne peut être employée que pendant une très courte durée et sous le contrôle du métabolisme basal et, dans les cas sévères, tout au plus comme mesure pré-opératoire.

Pour DE COURCY¹, l'iode inorganique est supérieure à la diiodotyrosine.

GUTMANN² nous l'avons déjà vu, a utilisé la diiodotyrosine dans 30 cas; d'après lui on ne doit l'envisager que comme traitement pré-opératoire. SEYLLA³, CLUTE et PLICHER⁴ sont de même avis, d'ailleurs ils ne parlent à vrai dire que de l'iode sans préciser qu'il s'agit de la forme organique ou inorganique.

RASH reste sceptique quant à l'efficacité régulière de la diiodotyrosine sur le métabolisme basal.

ABELIN et PARRHON (1932) déclarent qu'un emploi trop intensif de la diiodotyrosine peut aggraver le métabolisme basal des échanges et faire apparaître les signes secondaires de l'hyperthyroïdie.

4° *Observations des auteurs Français défavorables à la diiodotyrosine.*

Nous n'avons pu trouver dans toute la littérature concernant son emploi que deux articles plutôt défavorables. Celui de M. LEVEN⁵ qui emploie la diiodotyrosine avec le résultat inconstant; il signale un cas où la diiodotyrosine est restée absolument inactive dans le cas d'une basedowienne avec un pouls à 150 et les troubles digestifs.

Celui de M. AZERAD⁶, qui reconnaît à la diiodotyrosine les mêmes inconvénients qu'à la solution de lugol. Enfin, nous avons pu relever dans la thèse de Mlle COMERMA, 1 cas d'échec sur 24 cas étudiés; dans la thèse de M. HOROVITZ, 2 cas sur 16 observations.

SUBREVILLE considère que la diiodotyrosine a une action peu efficace sur la lignée sympathique (exophtalmie, tremblements, insomnie)⁷.

(1) Archives of Surgery, Février 1936.

(2) Medical Center de New-York, 1936.

(3) New England G. Med., 1934, page 117 et 210.

(4) Fortsch., 1936, page 342.

(5) LEVEN, Clinique, Mars 1934.

(6) Bullet. Med., 31-10-1936.

(7) Thèse de Toulouse, 1936.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE DE LA DIIODOTYROSINE ET DU LUGOL

Rappelons pour mémoire que la diiodotyrosine contenant 58,6 % d'iode c'est-à-dire 76,45 % de iodure de potassium on peut donc établir le rapport qui existe entre la dose de la diiodotyrosine et du Lugol. Rappelons que la composition de la solution de Lugol est la suivante : iode 5 gr, IK 10 grs, eau 100 cm³ (solut. forte) et I : 2 gr. 5, IK 10 gr. eau 100 cm³ (solut. faible). Comme 40 gouttes de solution forte de Lugol correspondent à 0 gr. 10 d'iode, on en déduit facilement qu'une goutte contient 2 milligrs et demi de la solution. Remarquons que la solution utilisée par les Américains est telle, qu'une goutte contient 6 Milligrs d'iode; aussi nous comprenons pourquoi la posologie des Américains est de beaucoup plus petite que celle qu'on préconise en Europe (Thompson)¹ propose même l'emploi d'une demi-goutte !).

En effet, la solution de Lugol à 5 % est administrée en moyenne à la dose de 10 à 50 gouttes par jour, ce qui correspond à l'absorption d'iode de 30 à 125 milligrs. D'autre part, la posologie quotidienne de la diiodotyrosine est de 0 gr. 20 ce qui correspond à environ 68 gouttes de Lugol (ELMER)².

En ce qui concerne l'administration de la solution de Lugol, MM. DAUTREBANDE et LEMONT ont décrit cinq manières différentes de l'administrer :

1^{er} type : Doses continues invariables par ex. 2×10 gouttes par jour pendant 1 an.

2^e type : Doses continues croissantes par ex. 2×5 puis 2×10 par jour pendant 1 an.

3^e type : Doses fractionnées minimales par ex. 5×2 gouttes par jour pendant 1 an.

4^e type : Doses fractionnées et croissantes par ex. 10×2 gouttes, puis 10×3 ou 15×2.

5^e type : Traitement intermittent brusque : on augmente la dose jusqu'à 50 gouttes par jour par exemple pour l'arrêter brusquement et complètement pendant quelques jours, puis on reprend le traitement en commençant par les petites doses. Ces auteurs ont montré que la préférence de certains sujets pour tels ou tels types d'administration est frappante, mais ce n'est qu'après tâtonnements qu'on peut déterminer le type de traitement approprié à chaque malade.

Voici les doses proposées par les différents auteurs :

Le Prof. ZONDECK³ administre l'iode en petites doses dans

(1) Endocrinology, 1934, p. 228.

(2) ELMER in SUBREVILLE, Thèse Toulouse, 1936.

(3) Presse Médicale, 15-9-1936.

les cas de thyroétoxicose sans augmentation visible du corps thyroïde.

WETHERILL emploie l'iode inorganique sous forme d'iodure de calcium à la dose de 0,02 à 0,04 grammes par jour pendant des années ¹.

SCYLLA considère ² que la bonne formule de la solution de IK à I est 3 milligr. par jour.

COURCY ³ emploie la solution aqueuse d'iode à la dose de 0,60, 3 fois par jour.

POUR DENNIS la dose optima est de 0 gr. 02 à 0 gr. 15 par jour.

STURM ⁴ emploie l'iodure de sodium à la dose de 0 gr. 10 par jour.

THOMPSON considère que la dose optima de Lugol est 6 milligrs par jour, estimant que plus de 5 gouttes (donc 30 Milligrs) soient jamais nécessaires.

M. SAINTON ⁵ considère que 10 à 15 gouttes de Lugol 10 jours par mois sont suffisantes.

En ce qui concerne la posologie de la diiodotyrosine, rappelons que pour HUNTER, elle est de 0 gr. 10 à 0 gr. 30 par jour; c'est la posologie de BECKUIS ⁶, cependant celui-ci comme nous l'avons déjà vu préfère de petites doses (6 Milligrs). Il en est de même pour SCHITENLME et DELOPP.

KOMMEREL de même propose 0 gr. 10 par jour.

STEINEZ et THAU conseillent pendant une durée de 3 à 5 semaines les cures répétées de 15 jours chacune suivies de périodes de repos de 8 jours (0,10 à 0,30 par jour). SCYLLA propose la même dose pendant 3 semaines avec 3 ou 4 jours d'inter-ruption. En France, la diiodotyrosine est recommandée à peu près par tous les auteurs à la dose de 0,10 à 0 gr. 30 par jour pendant 3 ou 4 semaines.

Le Profes. agrégé SENDRAIL ⁷ considère que la méthode des doses fractionnées (2 comp. de diiodot. à 10 milligrs, toutes les 2 heures 8 fois par jour) aurait produit le même effet que 0,30 dose habituelle.

(1) J. A. M. A., 13-2-1937.

(2) Fortsch. t. 2, p. 342, 1936.

(3) Archives of Surgery, Fév. 1936, p. 346.

(4) Med. Klin., p. 1291, 1324, 1359, année 1935.

(5) La Médecine, Février 1936.

(6) Nederl. T. von Genées, 1935, 17 août.

(7) Voir thèse de son élève : SUBREVILLE, Toulouse, 1936.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Les observations que nous avons pu recueillir dans le service de notre Maître le professeur agrégé G. LAROCHE seront étudiées dans deux chapitres différents :

- 1°) les cas où la diiodotyrosine était administrée seule;
- 2°) les cas où la diiodotyrosine était administrée successivement au lugol ou autre médicament iodé.

Contrairement aux nombreux auteurs qui ont donné aux malades un seul médicament la diiodotyrosine ou le lugol pour constater ensuite les résultats de la marche clinique, il nous a semblé que le comportement particulier de chaque malade envers ces médicaments rend plus instructive l'administration de chacun d'eux *successivement* au même sujet. Aussi pouvons-nous comparer plus logiquement les réactions respectives.

Nous étudierons ensuite les résultats d'après la durée de traitement en groupant les observations en 4 sous-chapitres suivants :

a) traitement poursuivi d'au moins 9 mois;

b) — — — — — 6 —

c) — — — — — 3 —

d) — — — — — pendant une courte durée (1-2 mois)

Auparavant nous tenons à préciser qu'en ce qui concerne le test du métabolisme basal nous ne tiendrons compte que des variations de plus de 15 %. En effet, nous savons que les variations de valeur moindre peuvent être accidentelles, dues, soit à l'imperfection de l'appareil (en général il s'agit de l'appareil de Verdin et du masque de Tissot dans lequel on fait respirer le malade), soit à défaut de précisions commises par celui qui effectue les mesures du métabolisme basal; car si l'on a pu dire que la réaction de Wassermann ne valait que par la signature de celui qui l'avait pratiquée, il en est de même de la mesure de celui-là.

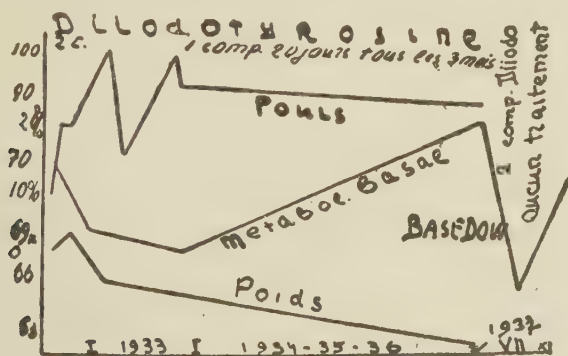
A) Malades traités uniquement par la diiodothyrosine.

Dans ce chapitre nous ne nous servirons que des observations des malades qui n'ont jamais pris auparavant d'iode sous aucune forme.

D'autre part nous prions de suivre la lecture de chaque observation par l'examen du graphique correspondant.

OBSERVATION I. Basedow fruste (F. 2603).

1) Mme L..., 34 ans, vient consulter dans le service en novembre 1932 pour palpitations, tremblement; pas d'exophtalmie, par contre un goître typique avec des battements systoliques. La malade a subi auparavant 7 séances de radiothérapie thyroïdienne sans effet appréciable. On prescrit 2 comprimés de diiodotyrosine à 0 gr. 10; au bout d'une semaine de traitement elle déclare se sentir mieux, malgré une tachycardie inexplicable. Au bout de 2 semaines, voit ses règles plus abondantes qu'auparavant. Cependant la deuxième série de traitement de 20 jours, l'ayant rendue nerveuse, on cesse le traitement. On la met au stovarsol qui provoque de l'érithisme cardiaque, les règles deviennent de nouveau très insuffisantes et même 6 séries d'anti-lobine ne réussissent pas à les rendre plus abondantes. Après un an d'intervalle on prescrit de nouveau la diiodotyrosine (1 comprimé 20 jours par mois, tous les trois mois) qu'elle prend pendant trois ans et demi d'une façon assez régulière d'après ses dires. Revue en mai 1937, assez nerveuse, tremble, le tour du cou : 35-36-36 1/2 cm. A pris la diiodotyrosine, 2 comprimés, pendant 10 jours. En juillet, le métabolisme basal : — 5 %. On arrête tout traitement jusqu'en novembre. Revue à ce moment à la consultation, elle se plaint de nervosité, d'insomnie. Métabolisme basal + 17 % pouls 90.



OBSERVATION N° 1. — *Traitement* : la diiodotyrosine de XI-1933-I-1933 à la dose de 2 compr., 20 jours par mois, puis, depuis Janvier 1934 la malade prenait d'une manière irrégulière, sans contrôle médical 1 compr. 20 jours tous les 3 mois. En Mai-Juin 1937 : 2 comprimés. De Juillet à Novembre, aucun traitement.

Résultats.

De cette observation, on peut tirer les conclusions suivantes :

1) La tachycardie est restée invariable (90 pulsations en décembre 1933, 30 en novembre 1937). En effet nous n'envisa-

gerons pas le nombre de pulsations constaté en 1932 qui était à 60 sinon comment expliquer leur ascension brusque avec le traitement médical de 2 comprimés de diiodotyrosine ?

2) Le poids est tombé de 66 kgs en janvier 1933 à 62 kgs en mai 1937; d'ailleurs la courbe montre que dès le début, après une légère élévation initiale, le poids est retombé même pendant la prise de 2 comprimés de diiodotyrosine; aussi ne devons-nous être étonnés de voir cette chute malgré l'administration du médicament en quantité plus faible.

3) L'insuccès complet de mode et de la dose du traitement ne pouvait pas ne pas s'accompagner d'une hausse du métabolisme basal, comme nous le constatons, car après une chute initiale montrant l'efficacité de la dose de 2 comprimés (chute de + 15 % à + 2 %) au bout de 3 ans le métabolisme basal est remonté à + 20 %. Or dès l'administration d'une dose plus élevée : 2 comprimés, le métabolisme retombe à — 5 % pour remonter à + 17 % pendant l'arrêt du traitement.

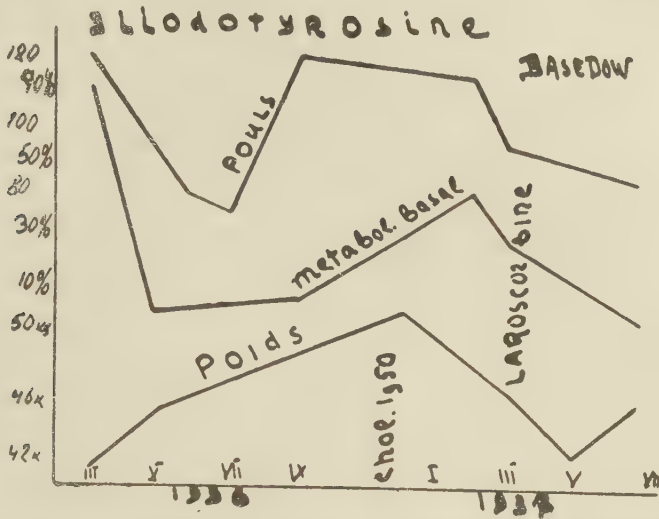
Ce cas nous montre d'une part, la nécessité d'étudier attentivement par les différents tests les réactions de l'organisme secondaires à l'administration des médicaments, d'autre part l'insuffisance de l'action de la diiodotyrosine à la dose d'un comprimé, 20 jours par mois, tous les 3 mois, mais par contre son efficacité à la dose de 2 comprimés par jour.

OBSERVATION 2. Basedow typique. (F. 3833).

Mme Fl..., 40 ans. Depuis 1934 maigrit de 4 kgs par an. Depuis août 1935 se plaint d'une asthénie marquée, de palpitations, de tremblement. D'après ses dires, le médecin consulté trouva une tachycardie à 120, de l'exophtalmie, un goître typique et lui ordonna de l'héματοéthéroïdine (8 flacons n'ont fait d'ailleurs aucun effet). En mars 1936 est mise à la diiodotyrosine (3 comprimés pro die pendant 20 jours par mois). Revue en avril : grosse amélioration, aussi diminue-t-on la dose à 2 comprimés. Revue en juin : tremblement atténué, le tour du cou est de 36-34-34 cm. On réduit la dose à un comprimé par jour. En septembre, elle présente des signes de sympathicotomie, on prescrit du gynergène. Revue en décembre, elle reprend de la diiodotyrosine pendant 20 jours (30 comprimés) par mois.

En janvier, février, le métabolisme basal étant monté à + 27 % on essaie la laroscorbine pendant 10 jours. Revue seulement en juin; n'a pris aucun médicament depuis le mois de mars; se trouve moins bien; on constate un amaigrissement important (3 kgs 500), la malade est devenue beaucoup plus nerveuse, se plaint d'asthénie. On redonne de la diiodotyrosine pendant 20 jours (1 comprimé). Revue à la fin du traitement, amélioration incontestable.

La durée du traitement était de 16 mois, avec une seule interruption de 2 mois.



OBSERVATION N° 2. — Traitement : d'Octobre à Février 1933 : hématoétyroïdine (amaigriss. de 4 kgs). En Mars-Avril : 3 compr. de diiodotyrosine, ensuite 1 compr. En Janvier 1937 : 3 compr. de nouveau. Mars : la laroscorbine pendant 10 jours.

Résultats.

En somme, au bout de 16 mois de traitement presque continu, on constate :

1) Que la tachycardie a nettement diminuée (de 120 à 86 pulsations par minute); on ne peut pas attribuer ce beau résultat au traitement par le gynergène qui ne semble pas avoir contribué à cette chute; peut-être pourrait-on en partie l'imputer à la laroscorbine. En effet, avant l'administration le pouls était à 96, ensuite on le trouve à 86.

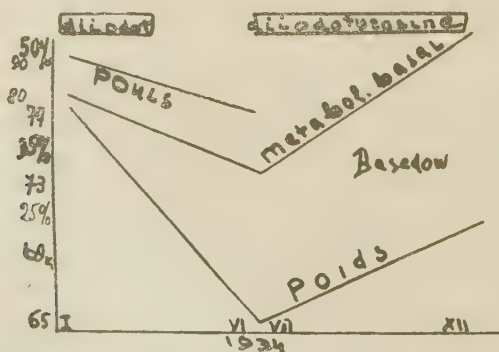
2) Le métabolisme basal est tombé de + 70 % à + 5 %, mais ici non plus on ne peut pas éliminer l'action de la laroscorbine, car la courbe montre que l'administration d'un comprimé (du 4^e au 12^e mois de traitement) n'a pas contribué au maintien du métabolisme basal au niveau obtenu par l'administration des trois comprimés — seule dose suffisante pour provoquer une nouvelle baisse et qui s'est constituée d'ailleurs ensuite, même avec un seul comprimé. Ainsi, on ne peut donc non plus éliminer une certaine influence de la laroscorbine.

3) La courbe de poids est encore plus difficile à interpréter car étant en croissance progressive pendant 7 mois, même

avec l'administration d'un seul comprimé de diiodotyrosine, elle a commencé brusquement à décroître et alors même les trois comprimés n'ont pu arrêter sa chute. Ici, l'action de la laroscorbine est pour ainsi dire nulle, car, ce n'est que 2 mois après son administration que la diiodotyrosine a été redonnée et c'est seulement alors que la courbe commence à décroître. Aussi au bout de 16 mois de traitement on constate une augmentation de 4 kgs, mais si on considère le résultat au bout de 9 mois, durée déjà appréciable, il est excellent, et la chute du poids après cette date ne peut être interprétée que par un changement important survenu dans l'existence de la malade. En tous cas (remarquons, à propos, l'inefficacité absolue de l'hématoéthyrôidie qui n'a pas pu arrêter la chute du poids) nous pouvons conclure qu'il s'agit du bon résultat de traitement, absolument suffisant et ne nécessitant aucune autre médication, ayant agi non seulement sur les trois tests choisis par nous, mais aussi sur le volume du goître puisqu'en définitive le résultat au bout de 16 mois de traitement est le suivant : le pouls de 120 est tombé à 84, le métabolisme basal de 70 % à 5 %, le poids de 42 kgs est monté à 46 et le tour du cou qui était en juin 1936 respectivement de 36-34-34 centimètres est devenu en juin 1937 : 35-34-33.

OBSERVATION 3. Basedow. (F. 4.035 bis).

Mme T..., depuis novembre 1932, se plaint de la tachycardie, d'angoisse, d'exophtalmie. Elle a pris en ville de la poudre de thyroïde, puis de l'hématoéthyrôidine. A l'examen on trouve un goître, une exophtalmie, un tremblement. On lui prescrit de la diiodotyrosine, 3 com-



OBSERVATION N° 3. — Traitement : diiodotyrosine d' I-IV-1934 ; VII-XII. 3 compr. 20 jours par mois. Dans l'intervalle : de IV-VII : la quinicardine.

primés par jour pendant 3 mois, puis la quinicardine, 1 comprimé par jour pendant 5 jours sur 7. A ce moment, on trouve une diminution de tremblement, mais par contre un amaigrissement de 12 kgs (en 6 mois). On prescrit de nouveau la diiodotyrosine qu'elle prend jusqu'au mois de décembre.

Résultats.

1) La courbe du poids ne peut pas être prise en considération, d'une part parce qu'elle est incomplète, et d'autre part du fait du traitement associé (la quinicardine).

2) Par contre la courbe du poids montre un accroissement de plus de 4 kgs en 6 mois de traitement continu (il est difficile d'envisager le résultat de traitement dans les 6 premiers mois du fait d'insuffisance de mesures de poids avant et après la cessation de traitement par la diiodotyrosine).

3) Il en est de même du métabolisme basal, mais le résultat du traitement dans les 6 derniers mois n'en est pas plus brillant car de + 30 % le métabolisme est monté à 51 %.

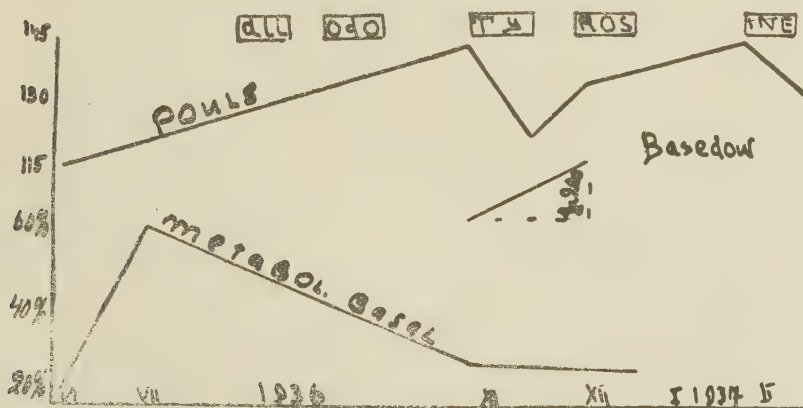
Ainsi, donc nous pouvons tirer comme conclusion :

a) La dissociation entre les variations inverses du poids et du métabolisme basal.

b) L'absence d'action de la diiodotyrosine sur le métabolisme basal après l'interruption du traitement 2 mois seulement.

OBSERVATION 4. Basedow typique. (F. 4.116).

Mme J..., 60 ans, vient dans le service en juillet 1936 pour le goître



OBSERVATION N° 4. — Traitement : diiodotyrosine, 2 compr. 20 jours de VIII, IX, XI, XII, 1936; Quinicardine et diiodotyrosine, 2 compr. 20 jours en I 1937. Remarque : en VII-1936, le métabolisme basal a été fait en ville.

amaigrissement, tremblement. Depuis 1928 présente de l'exophtalmie. En juin 1935 on constate un syndrome angineux avec tachycardie. La malade refuse le traitement chirurgical proposé, aussi est-elle traitée en août-septembre par les rayons X (6 séances) associés à la diiodotyrosine (2 comprimés pendant 20 jours). Revue en janvier 1937, elle se sent mieux.

Résultats.

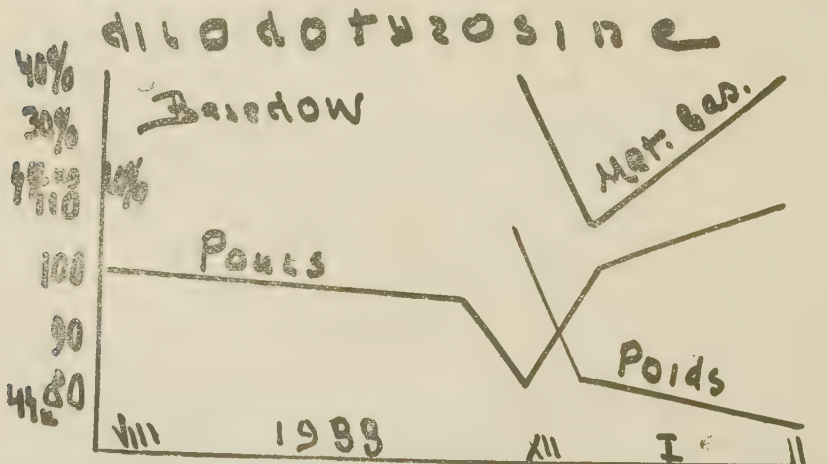
1) Le métabolisme basal tombe de + 57 % (mesure pratiquée dans un laboratoire privé) à + 27 % en se maintenant à ce chiffre pendant deux mois; cependant il est difficile de dire si la diiodotyrosine seule aurait suffi à faire obtenir ce résultat, car la 3^e et la 4^e séries de ce traitement (novembre-décembre) n'ont pas été efficaces.

2) Le pouls n'a subi aucune influence de la diiodotyrosine associée à la radiothérapie (sans d'autres précisions) par contre la 3^e série de traitement a provoqué une chute nette, d'ailleurs passagère.

3) Le poids montre par contre l'action favorable de la diiodotyrosine bien que la courbe soit insuffisante.

OBSERVATION 5. Basedow fruste. (F. 4.038 bis).

Mme A..., 25 ans, vient consulter dans le service en août 1933 pour asthénie, palpitations; elle a été traitée auparavant par l'héματοéthyrôidine pour le tremblement qui a disparu. A l'examen on trouve un



OBSERVATION N° 5. — Traitement : diiodotyrosine de VIII-XII 1933. 4 comprimés, 20 jours par mois, ensuite 2 compr.

goître sans exophtalmie. Traitement : 5 comprimés de diiodotyrosine par jour, 20 jours par mois, la malade déclare avoir mal supporté ce traitement, se plaint de palpitations et de bourdonnements. Cependant on ne diminue la dose qu'au bout de la quatrième série, la malade n'ayant pas été vue depuis le début du traitement. La dose à deux comprimés est bien supportée.

Résultats.

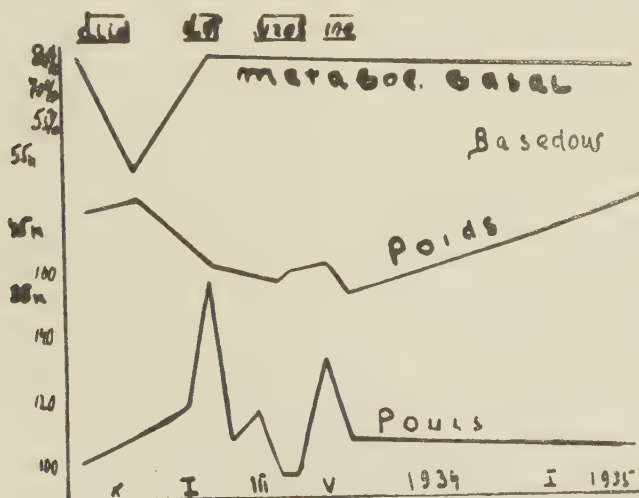
1) La courbe du pouls stationnaire pendant la cure à haute dose tombe aussitôt la dose diminuée pour remonter ensuite au-dessus du niveau initial.

2) Le poids n'a pas été malheureusement mesuré au début du traitement, aussi nous ne pouvons pas dire qu'elle était l'action de la diiodotyrosine à 5 comprimés par jour; pourtant nous constatons que les 2 comprimés n'étaient pas efficaces. Il en est de même en ce qui concerne

3) Le métabolisme basal; nous ne connaissons sa réaction que lors du traitement à 2 comprimés; ce dernier, efficace au début, est devenu inactif par la suite.

OBSERVATION 6. Basedow. (F. 3.006).

Mlle M..., 24 ans, à la suite d'une émotion, a vu apparaître en 1926 un goître, des palpitations, une exophtalmie, un tremblement, de l'as-



OBSERVATION N° 6. — Traitement : diiodotyrosine 20 jours par mois, 2 compr. En Mars 1934 : insuline, yohimbine, surrénale en injections.

thénie avec de l'amaigrissement. A eu une série de séances radiothérapiques en 1928. A ce moment on constata une diminution de l'exophtalmie et du goître. Cependant, les troubles nerveux, la tachycardie persistent; la nouvelle série de séances de radiothérapie en été 1933, reste sans résultat, car on constate une augmentation d'exophtalmie, de tremblement et d'amaigrissement. On ordonne la diiodotyrosine qui provoque une amélioration subjective et objective (voir le graphique). On arrête cependant le traitement pendant 6 semaines (la malade ayant présenté la céphalée, des vomissements, on a pensé à l'intolérance du médicament). Le traitement d'ailleurs a été suspendu pendant un mois (en février 1934), la malade ayant fait un érysipèle; comme l'amaigrissement ne s'arrêtait pas, on décida de faire de l'insuline; d'autre part la tachycardie restant très élevée on a fait de l'yohimbine (1/4 de milligramme) et de l'extrait de surrénale en injections. En juin 1935, on remet la malade à la diiodotyrosine pendant 20 jours. Ne constatant pas de résultat efficace, on le remplace par du lugol.

Résultats.

Le graphique montre que la diiodotyrosine a été administrée (2 comprimés) à 4 reprises chacune d'un mois environ.

1) La courbe du poids nettement abaissée pendant la durée du traitement d'une manière paradoxale, s'élève progressivement après la fin du traitement; il semble que le résultat soit plutôt négatif. Remarquons qu'on peut l'attribuer, soit à la suppression du médicament (ce qui paraît illogique, étant donné son influence favorable dans la règle) soit contrairement à sa prise; mais dans ce cas, comment expliquer la baisse du poids jusqu'au dernier moment de l'administration de la diiodotyrosine ?

2) Quand à la courbe du poids, après quelques variations dessinant des crochets aigus, au bout de 6 mois, le résultat est à peu près le même qu'avant, c'est-à-dire reste négatif.

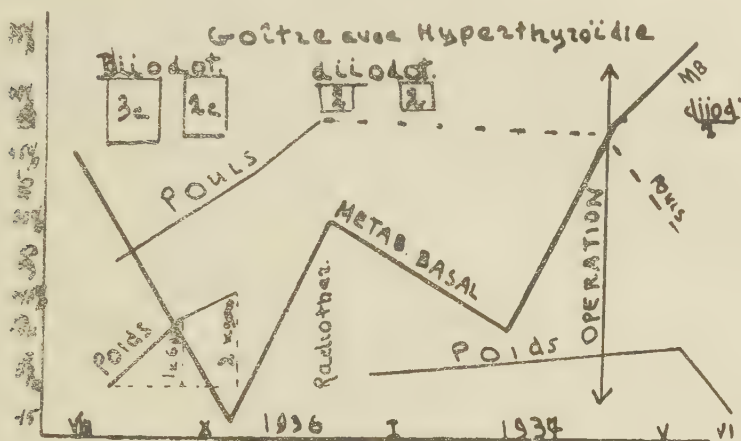
3) Il en est de même du métabolisme basal, car après une chute nette au début, la courbe est revenue à son niveau primitif.

Cette observation nous permet de conclure qu'il s'agit là d'un cas d'intolérance, il serait bien sûr intéressant de comparer le comportement de la malade vis-à-vis du lugol.

OBSERVATION 7. Goître avec hyperthyroïdie (F. 4.121).

Mme C..., 26 ans, apparition du goître à l'âge de 20 ans, bien supporté pendant 2 ans; à la suite d'une fausse couche, apparition de palpitations. Le goître n'est devenu volumineux qu'à l'âge de 24 ans, lors

de la naissance d'un enfant. Depuis août 1936, la malade prend de la diiodotyrosine jusqu'en octobre. De fin novembre au 16 décembre, elle est traitée par la radiothérapie (?). Reprend de la diiodotyrosine depuis le 15 janvier jusqu'en janvier 1937 sans grand résultat. Aussi est-elle opérée le 25 mars par le Dr WELTI (il s'agissait d'un goitre simple avec 2 petits nodules hyperplasiques correspondant à l'adénome partiellement toxique). Revue en avril, se plaint de vertiges, de palpitations, de tachycardie. Aussi est-elle remise à la diiodotyrosine.



OBSERVATION N° 7. — *Traitement* : diiodotyrosine, 20 jours par mois : 3 compr. par jour en Sept. 1936. 2 compr. en Octobre-Décembre 1936, Janvier et Mai 1937. En décembre : radiothérapie (?).

Résultats.

1) On peut envisager l'action du premier groupe de traitement par la diiodotyrosine (août, octobre), au moins en ce qui concerne le graphique du pouls. Celui-ci décèle une action nulle car de 88 le pouls remonte à 108.

2) Le poids par contre est favorablement influencé. En effet le graphique montre nettement une augmentation de 2 kgs pendant toute la durée du traitement envisagé.

3) Le métabolisme basal est aussi favorablement influencé, surtout au début; le résultat obtenu est parfait car de + 45 %, il est passé à — 8 %, ce que l'on n'obtient pas même par l'opération comme le montre le graphique !

Le deuxième groupe de traitement est plus difficile à interpréter, étant donné l'association de la radiothérapie¹.

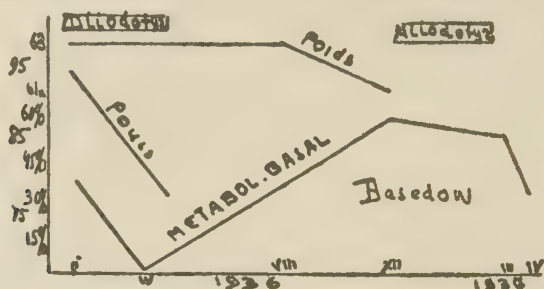
Nous n'avons pas discuté l'action de la diiodotyrosine lors

(1) Nous n'avons pu trouver dans l'observation de quelles régions irradiées il s'agissait.

de la 4^e administration, le graphique ne nous montrant que des résultats nuls. Nous ne pouvons pas discuter la cause de cet échec étant donné l'insuffisance de nos connaissances sur l'action de la diiodotyrosine dans le cas d'un goître opéré.

OBSERVATION 8. Basedow chez une ovariectomisée (F. 3.994).

Mlle M... consulte pour des troubles de la voix. Elle présente en outre un tremblement, des troubles nerveux et oculaires, un goître typique. Elle est traitée depuis janvier 1936 par la diiodotyrosine qu'elle reprend en décembre (3 comprimés par jour). Depuis mars elle est traitée par le Benzogynestryl et le Prolan (les 6 derniers mois).



OBSERVATION N° 8. — Traitement : diiodotyrosine, 2 compr. 20 jours par mois.

Résultats.

1) Le pouls, bien que peu rapide, a subi néanmoins une légère influence du traitement puisque de 88 il a passé à 78.

2) Le poids maintenu par le traitement est tombé par la suite.

3) Le métabolisme basal a été très sensible à l'action du médicament car après une chute de + 35 % et + 4 % il a remonté pendant la période d'interruption du traitement pour retomber ensuite après la fin de celui-ci.

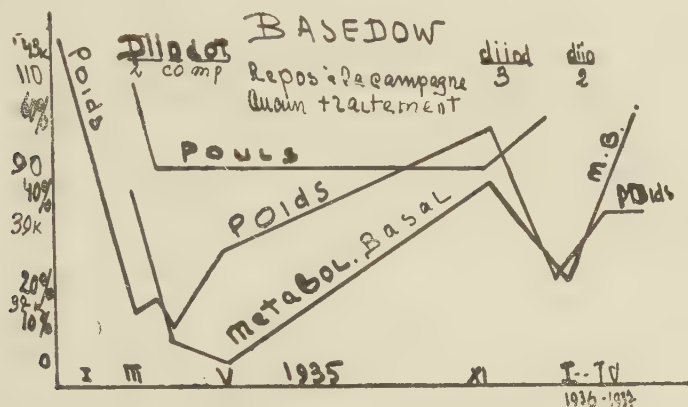
Aussi il semble que ce cas montre l'efficacité nette du traitement.

OBSERVATION 9. Basedow (F. 4.050 bis).

Mme G..., 53 ans, est porteuse d'un goître apparu en 1932. Or, c'est seulement en mars 1935 qu'elle présente un tremblement, de la diarrhée, un amaigrissement, de troubles nerveux et une exophtalmie. Elle

prend la diiodotyrosine une semaine sur deux qu'elle cesse en mai, pour partir à la campagne. En novembre reprend de la diiodotyrosine et la digitale.

Opérée en décembre (Dr JOURDAN) : ablation des 9/10 de la glande. Reprend la diiodotyrosine dès janvier 1936, pendant un mois, puis seulement en avril 1937.



OBSERVATION N° 9. — Traitement : diiodotyrosine, Mars, Avril, Mai 1935, Janvier 1937 : 2 compr. 20 jours par mois. Décembre 1935 : 3 compr. Avril 1935 : insuline en injection s/c.

Résultats.

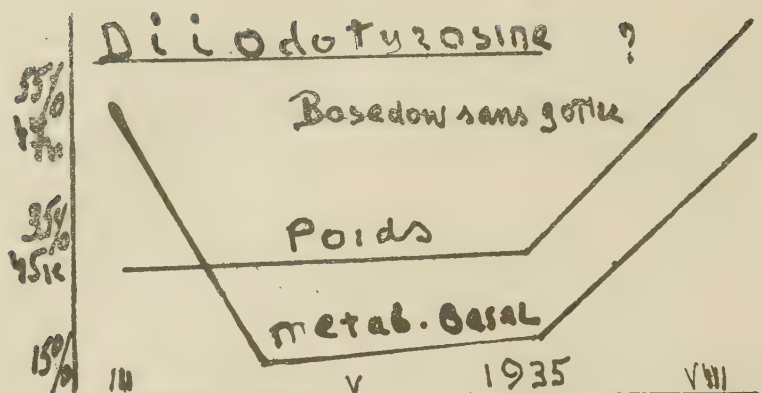
1) Le poids est influencé lors de la première administration; par contre remonte lors de la reprise du médicament après un an d'interruption de son emploi.

2) Le poids passe alors de 37 à 38 kgs lors de l'administration de la diiodotyrosine et ensuite de 38 à 41 kgs par le simple repos !

3) Le métabolisme basal par contre est très bien influencé lors de chacune des cures par la diiodotyrosine.

OBSERVATION 10. Basedow (F. 3.566).

Mme L..., 21 ans, se plaint depuis 1931 de céphalée, d'irritabilité, de palpitations. En 1932 on lui trouve le métabolisme basal à + 21 %. De septembre 1934 à mars 1935, elle est traitée par les Rayons X et l'iode sans grand résultat. A l'examen en mars 1935 on trouve l'exophtalmie, pas de goitre, mais un léger tremblement; on lui prescrit de la diiodotyrosine (2 comprimés pendant trois semaines).



OBSERVATION N° 10. — Traitement : diiodotyrosine, 2 compr. 20 jours par mois. De IX-1934 à II-1935, radiothérapie (?).

Résultats.

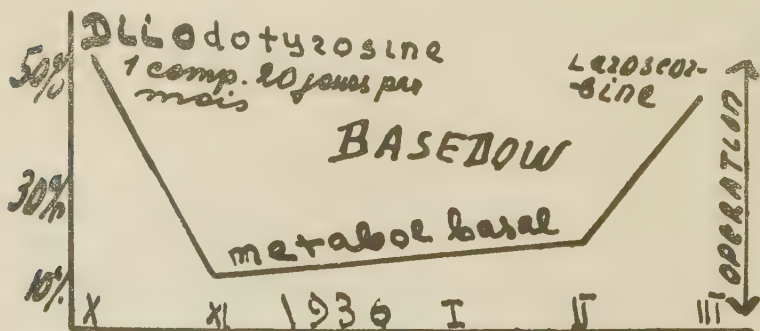
Ne peut être jugée que d'après :

1) La courbe de métabolisme basal qui montre sa baisse progressive avec, au bout de la 4^e série d'administration de la diiodotyrosine, le maintien de celle-ci au niveau presque normal, donc bon résultat.

2) Le poids qui se maintient au même niveau avec un accroissement de 4 kgs après la fin de la 4^e série, sans que nous puissions malheureusement préciser si la malade continuait à prendre la diiodotyrosine ou non.

OBSERVATION 11. Basedow (F. 4.323).

Mme J..., 36 ans, vient dans le service en octobre 1936 pour trem-



OBSERVATION N° 11. — Traitement : Depuis Octobre 1936 à Janvier 1937 : diiodotyrosine. En Février : la laroscobine.

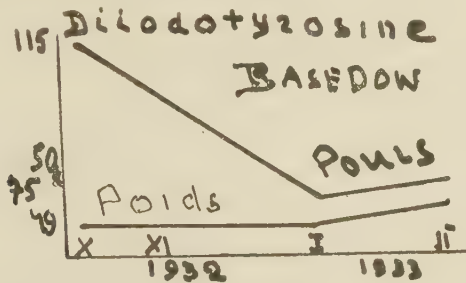
blement, palpitations, céphalée, vertige, amaigrissement (14 kgs en trois ans). Traitement : d'octobre 1936 à janvier 1937 par la diiodotyrosine (2 comprimés) ensuite par la laroscorbine (sans résultat). Elle est opérée à la fin d'avril par le Dr WELTI. L'examen de la pièce a montré qu'il s'agissait bien d'un Basedow typique.

Résultats.

Action favorable de la diiodotyrosine pendant toute la durée du traitement; malheureusement nous ne possédons pas d'autres données sur l'action de la diiodotyrosine.

OBSERVATION 12. Basedow. (F. 2.566).

Mme B..., 30 ans, est venue à la consultation pour le goître apparu à l'âge de 18 ans; depuis 1928 a maigri de 13 kgs, se plaint d'asthénie, de palpitations, de tremblement. Vue dans le service pour la première fois en novembre 1932, on constate un goître à prédominance gauche. Traitement : diiodotyrosine, 2 comprimés par jour.



OBSERVATION N° 12. — Traitement : de X-1932 à II-1933 la diiodotyrosine, 2 compr. pro die 20 jours par mois.

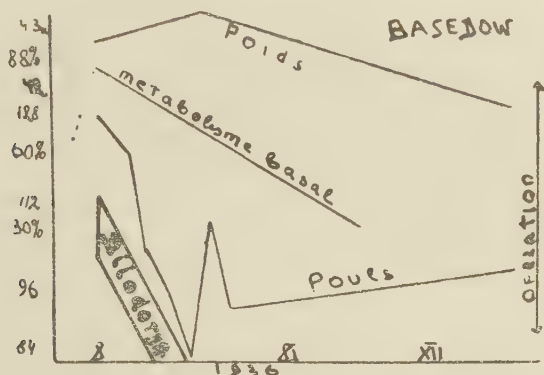
Résultats.

Bonne action sur le pouls, sans influence sur le poids. Le métabolisme basal n'a été mesuré qu'une fois avant le début du traitement et il indiquait un chiffre de 80 %; malheureusement nous ne possédons pas d'autres données sur l'influence de la diiodotyrosine sur le métabolisme basal.

OBSERVATION 13. Basedow. (F. 4.049 bis).

Mme B..., 31 ans, entre dans le service pour amaigrissement, asthénie. A l'examen : exophtalmie bilatérale, goître volumineux, tremble-

vention en avril. Revue en juin : tremblement minime. En juillet on prescrit sulfate de quinine (0,25×2, 20 jours par mois) et de gènesérine 10 autres jours. Revue en octobre 1937. Nous avons constaté un tremblement léger, une tachycardie marquée. Le poulx à 106, poids 50 kgs.



OBSERVATION N° 14. — *Traitement* : au début 1936 : iode, radiothérapie. En Octobre, du 1^{er} au 18 : diiodotyrosine 2 compr. prodie. En Nov., la radiothérapie surrénalienne.

Résultats.

Le traitement par la diiodotyrosine qui n'a duré que 3 semaines était favorable. En effet :

1) Le poulx a baissé progressivement de 128 à 80 pulsations par minute pour remonter aussitôt le traitement suspendu.

2) Pendant le même laps de temps la malade a grossi de 600 grammes (en 3 semaines) pour les reperdre aussitôt après la cessation du traitement.

3) De même le métabolisme basal qui était aussitôt après le traitement par l'iode à 88 % a tombé à + 30 %.

Malgré ce bon résultat l'électrocardiogramme ayant montré l'existence d'une tachycardie sinusale (service du Professeur LIAN) on a envisagé l'intervention chirurgicale qui fut pratiquée en janvier 1937, puis en avril.

B) *Malades traités successivement par la diiodotyrosine et le lugol ou inversement.*

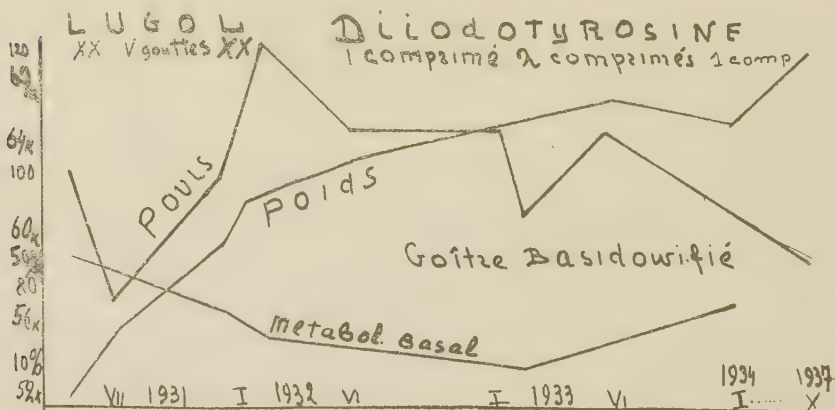
OBSERVATION 15. Goître basedowifié (F. 40-2131).

Mlle G..., 36 ans a vu apparaître en mars 1931 un goître accompagné

de palpitations et de tremblements. Vient dans le service de mai : on lui trouve un goître bilatéral, (voir plus bas le tableau), sans exophthalmie; mise au lugol (20 gouttes par jour) jusqu'en juillet. Grosse amélioration : a grossi de 3 kgs, n'a plus de palpitations, le tremblement est très diminué. Aussi diminue-t-on la dose de lugol, n'en donnant plus que 5 gouttes par jour (jusqu'en décembre). Nouvelle augmentation de poids, cependant la tachycardie réapparaît, la palpation de la région thyroïdienne décèle l'existence d'un noyau très ferme au niveau de la partie interne du lobe gauche de la glande. On augmente de nouveau la dose de lugol (20 gouttes par jour) en associant l'électrisation farado-galvanique du corps thyroïde, puis on remplace le lugol par l'hématoethyroïde (2 cuillerées à café pendant 15 jours) sans aucun résultat d'ailleurs.

Revue en juin : nouvelle augmentation du goître; la malade a une apparence bouffie, se plaint d'avoir toujours trop chaud. Mise à la diiodotyrosine (1 comprimé de 0 gr. 10 tous les jours) qu'elle prend jusqu'en décembre; déclare se porter mieux (diminution notable d'asthénie, de palpitations; n'a plus de tremblement. Revue en janvier 1933. A ce moment une nouvelle poussée d'hyperthyroïdie : aussi envisage-t-on une intervention chirurgicale en mettant préalablement la malade au traitement pré-opératoire : 2 comprimés de diiodotyrosine tous les jours. Revue en mars : se sent mieux. En juin : n'a plus de tremblement, son goître diminué de volume. A subi 15 séances d'électrofaradisation, et en janvier 1934, 2 séries de 4 séances de radiothérapie rénaliennne. Revue en février : se sent moins nerveuse.

Depuis 1934 prend régulièrement 1 comprimé de diiodotyrosine 20 jours par mois, tous les mois. Revue le 5 octobre 1937 se sent bien; à l'examen : un léger goître, persistance d'un petit noyau, pas d'exophthalmie, pas de tremblement, pouls 80.



OBSERVATION N° 15. - Traitement : Lugol de V-VII et en déc. 1931 : 20 gouttes. De VII-XII : 5 gouttes. Diiodotyrosine, 1 compr. 20 jours par mois, VI-XII 1932; 2 compr. 20 jours par mois en 1933; 1 compr. 20 jours tous les 2 mois. Electrothérapie en décembre 1931. Hématoethyroïdine I-II 1932.

DATE	VOLUME DU GOÎTRE EN CM.	OBSERVATIONS
1931 Juillet	34 - 34 1/2 - 35	Trait. Lugol 5 gouttes
Décembre	35 1/2 - 35 1/2 - 36	— — 20 g. + électrothérapie
1932 Janvier	36 - 37 - 38	— hématoéthyrôidine
Juin	37 1/2 - 38 - 39	— diiodotyrosine, 1 comprimé
Décembre	36 - 37 - 38	Aucun traitement.
1933 Janvier	38 1/2 - 39 - 39 1/2	Trait. diiodotyrosine, 2 comprimés
Juin	36 - 37 - 37 3/4	— — + électrothérapie
1934 Février	35 - 36 - 36	— diiodotyrosine, 1 comprimé
1937 Octobre	33 1/2 - 34 - 35	20 jours par mois.

Résultats :

1) *Le métabolisme basal* : Assez bien influencé par le lugol, puisque de + 45 % a passé à + 30 %. La malade a réagi encore mieux au traitement électrique, en effet le métabolisme basal de + 30 a passé à + 20 % pour y rester pendant toute la durée du traitement par la diiodotyrosine, faible dose (1 comprimé).

Cependant comment expliquer alors l'ascension en 1933 du métabolisme basal de + 12 % à + 30 % lors d'une administration de 2 comprimés ?

Revue en octobre 1937, malheureusement pas de métabolisme basal, mais la malade est en meilleur état, le pouls étant à 80, le métabolisme basal ne doit pas être très élevé. En tous cas il semble que le lugol en 1931 avait exercé une action plus favorable sur le métabolisme basal que la diiodotyrosine en 1933; comparaison d'ailleurs difficile parce que le lugol était la 1^{re} médication.

2) *Le poids* : très bonne action du lugol (le poids passe de 52 à 59 kg. Avec la diiodotyrosine on constate l'augmentation de 63 à 66 kgs avec une baisse secondaire de 1 kg malgré l'administration de 2 comprimés : sous l'influence de la radiothérapie surrénalienne. Le poids remonte de nouveau encore et actuellement au bout de 5 ans de traitement par la diiodotyrosine de 59 kgs passe à 69 kgs. On a là, donc, un très bon résultat à peu près identique à celui obtenu par le lugol.

3) *Le pouls* : bonne action de 20 gouttes pro die (100-70) de lugol.

Action nulle à la dose de 5 gouttes et même de 20 gouttes lors de la reprise de la dose, fait important.

De même, la diiodotyrosine à 1 comprimé est restée sans action. Mais à la dose de 2 comprimés a fait retomber de 110 à 90 (moins que le lugol pourtant) d'ailleurs avec le retour au

même niveau. Or, au bout de 3 ans de traitement continu par la diiodotyrosine il retombe à 80 (1 comprimé 20 jours par mois).

Donc :

1) En ce qui concerne le métabolisme basal supériorité apparente du lugol sur la diiodotyrosine; résultat d'ailleurs discutable étant donné qu'il s'agissait de 1^{re} médication.

2) Effet favorable identique des 2 médicaments sur le poids

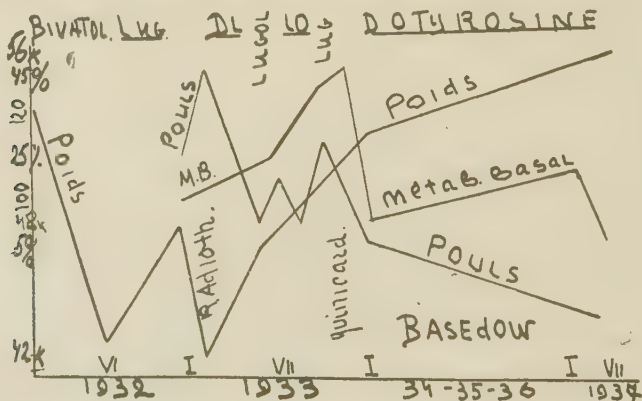
3) Insuffisance de lugol de même que de la diiodotyrosine à faible dose sur le poids.

Il semble que la malade a présenté 2 poussées d'hyperthyroïdie ayant nécessité des doses élevées de iode inorganique (20 gouttes de lugol) ou de la diiodotyrosine (2 comprimés) et bien influencé par le traitement électrique. En tous cas il s'agit là d'un cas grave ayant par les méthodes purement médicale et physiothérapique bénignes réagi parfaitement sans avoir eu recours à l'intervention chirurgicale.

OBSERVATION 16. Basedow typique (F. 4024 bis).

Mme N..., 28 ans, envoyée par son médecin avec un diagnostic de Basedow qui serait apparu en 1932 (goitre, exophtalmie, amaigrissement en 2 mois de 10 kgs, palpitations); elle a été traitée par l'iode, bivatol, lugol, (sans qu'on ait pu préciser la posologie).

En 1933, reçoit 5 séances de radiothérapie, mal supportées (vomissements, palpitations). En février 1933 prend la diiodotyrosine (3 comprimés par jour, 20 jours par mois, pendant 4 mois); constate une di-



OBSERVATION N° 16. — *Traitement* : Lugol (dose inconnue) VII-XII 1932. 25 gouttes prodie VI, IX 1933. Diiodotyrosine III-VI 1933, 3 compr. prodie; VII 1933, 6 compr. prodie, dose inconnue 1934-5-6. Probablement 1 ou 2 compr. par jour, 1 tube de 70 tous les 2-3 mois. En XII 1933 : injection de vagotonine et absorption de quinicardine.

minution nette des palpitations; ensuite reprend le lugol (25 gouttes par jour pendant 10 jours) ce qui provoque l'apparition de la tachycardie, aussi reprend-elle la diiodotyrosine à la dose de 6 comprimés. Ensuite reprend 20 gouttes de lugol pendant 3 mois; en outre elle est traitée par la vagotonine et la quinicardine. Convoquée par nous en avril 1937, elle se porte assez bien, déclare prendre irrégulièrement la diiodotyrosine depuis trois ans.

Résultats.

De cette observation nous pouvons tirer deux sortes de déductions : d'une part le résultat de l'action prolongée de la diiodotyrosine dont l'administration a été imprécise pendant ce laps de temps où la malade n'a pas été contrôlée ni cliniquement, ni par le laboratoire, ce qui ne nous permet pas évidemment de tirer une conclusion complète. D'autre part le résultat de l'action assez courte durant 5 mois.

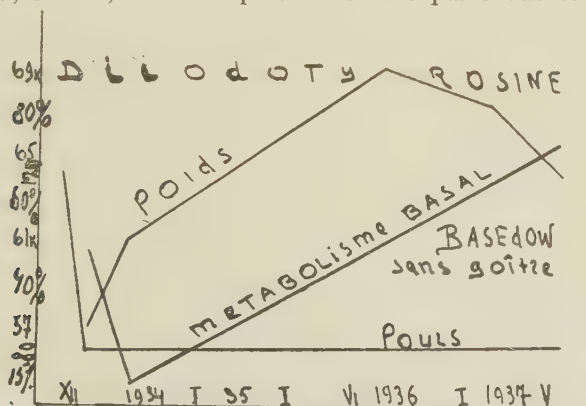
1) Le pouls : bon résultat du traitement prolongé, bien qu'irrégulier; très bon résultat à chaque reprise du traitement par la diiodotyrosine.

2) Le poids : assez bon résultat du traitement prolongé; il en est de même du résultat immédiat au cours de chaque reprise.

3) Le métabolisme basal : assez bon résultat du traitement prolongé; très médiocre après les deux premières séries, assez bon lors de la reprise du traitement sous le contrôle médical en 1937.

OBSERVATION 17. Basedow sans goître (F. 3.874 bis).

Mlle D..., 34 ans, traitée depuis mars 1933 par l'iode et la radiothé-



OBSERVATION N° 17. — *Traitement* : en 1933 a été traitée par de l'iode et la radiographie (?) 6 séances. Diiodotyrosine : en 1934-5-6-7 : 2 compr. XII-1933 et I-II 1934; 1 compr. ensuite.

rapie thyroïdienne (6 séances) pour des palpitations, tremblement, nervosité, asthénie. Après une amélioration notable, la malade a présenté une nouvelle rechute un an après, mais ce n'est qu'en juillet 1934 qu'elle est venue à la consultation du service où elle fut admise. Après un traitement continu par la diiodotyrosine jusqu'en octobre (2 comprimés 20 jours par mois) la malade continua à la prendre à la dose de 1 comprimé que 20 jours par mois tous les trois mois.

Résultats.

En avril 1937, 2 ans et demi après le traitement on a pu constater que :

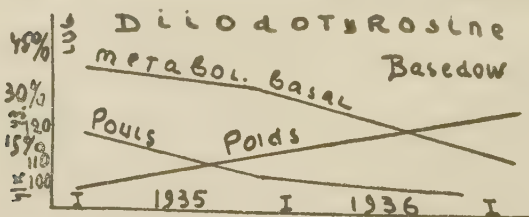
1) Le pouls est resté au même niveau après une brusque chute initiale de 120 à 80; donc la dose d'entretien était suffisante.

2) Le poids, après une ascension progressive pendant 2 ans (augmentation de 12 kgs) a recommencé à retomber sans qu'on en puisse trouver la cause; il aurait peut-être été plus efficace d'augmenter la dose à ce moment là ?

Par contre nous constatons un résultat déplorable quant au métabolisme basal car, après une chute préalable au bout de la 2^e série de traitement il a monté de + 5 % à + 70 %; il est vrai que la malade n'ayant pas été suivie régulièrement à la consultation, nous ne possédons pas de mesures intermédiaires entre les deux chiffres donnés. Néanmoins la malade redevenue très nerveuse avec un tremblement prononcé, amaigrie, peut être rangée dans la catégorie des cas où le traitement est insuffisamment suivi et administré à une dose minime, trop espacé, en effet, il n'était plus efficace depuis un certain moment (juillet 1936 ?), ce qui nous confirme encore une fois notre opinion de la nécessité du contrôle médical, fréquent, tous les deux ou trois mois au moins.

OBSERVATION 18. Basedow (F. 3.860).

Mlle B..., 17 ans, hérédo-syphilitique, présente depuis juin 1934 un



OBSERVATION N° 18. — Traitement : diiodotyrosine, 2 compr. prodic 20 jours par mois, tous les mois; antérieurement : Lugol (dose inconnue).

goître pour lequel elle a été traitée depuis Octobre de la même année par l'hématoéthyrôidine, puis par l'iode. Vient à la consultation du service pour la première fois en janvier 1935; on lui trouve un goître bilatéral, une exophtalmie, du tremblement et un pouls à 116.

Résultats.

Au bout de 2 ans de traitement par la diiodotyrosine (2 comprimés par jour 20 jours par mois tous les 3 mois), on peut constater que :

1) Le pouls qui était à 116 a retombé à 100 pulsations par minute, résultat pratiquement nul.

2) Le poids a augmenté de 1 kg. seulement, chiffre minime, si on prend en considération le développement normal de la jeune fille à cet âge pendant une période de 2 ans.

3° Par contre, le métabolisme basal est nettement abaissé (de + 40 % à + 7 %). En somme, une amélioration notable avec disparition des troubles subjectifs (palpitations), et objectifs (tremblement, diminution du goître).

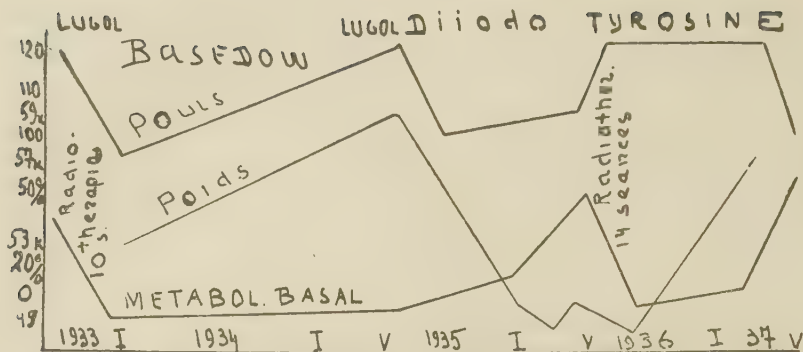
Le poids, favorablement influencé pendant 2 mois présente, lors d'une courte interruption du traitement, une chute qui nécessite la reprise de la diiodotyrosine. Et ce n'est qu'après une période beaucoup plus longue qu'il atteint son niveau primitif. Nous devons donc noter dans ce cas l'action bienfaisante du traitement à la diiodotyrosine, action que nous ne pouvons pas attribuer à la radiothérapie associée.

OBSERVATION 19. Basedow (F. 3.677).

Mme R... âgée de 37 ans a vu apparaître en septembre 1933 un tremblement, un goître, une exophtalmie; a été traitée par du Lugol et la radiothérapie (?)¹. En janvier 1934 on constate une amélioration notable. Cependant la malade se plaint d'être nerveuse; aussi a-t-elle été traitée pendant un an à la génésérine.

En janvier 1935, des troubles fonctionnels apparurent. On recommence le traitement au lugol et on le continue pendant six mois. En mai 1935, elle vient consulter dans le service : tremblement exophtalmie, goître sont évidents; aussi la met-on à la diiodotyrosine à raison de 2 comprimés par jour. Le traitement se poursuit jusqu'en janvier 1936 : il est alors cessé à l'occasion d'une angine. Ce n'est que le 15 février qu'elle reprend de la diiodotyrosine. A ce moment, le sulfate de quinine, traitement associé à la faradisation du corps thyroïde. Le résultat est partiellement satisfaisant (voir le graphique). Depuis Août ne prend la diiodotyrosine que 10 jours par mois (1 comprimé); revue en Mai 1937, se plaint de palpitations, de nervosité.

(1) Nous ignorons quelle était la région irradiée.



OBSERVATION N° 19. — *Traitement* : Lugol (dose inconnue) de IX-XII 1933; I-IV 1934; diiodotyrosine, 2 compr. prodie de V-XII 1935; de IV-VIII 1936; 1 compr. prodie de IX 1936 à V 1937.

Résultats.

Observation intéressante, car 1) la courbe du pouls montre une réaction de la malade, à la première administration de lugol, mais pas à la reprise du même traitement au bout d'un an d'intervalle; par contre une nouvelle réaction avec la même intensité à l'administration de la diiodotyrosine. Cependant après une période de 8 mois la courbe remonte pour atteindre son chiffre initial malgré (ou peut-être à cause de) la radiothérapie (?) associée; elle semble être retombée de nouveau en mai 1937.

On peut donc dire après cette observation que la reprise du même médicament ne produit aucune réaction, par contre le remplacement d'une forme iodée par une autre (le lugol par la diiodotyrosine) a de l'effet comme si les deux médications, tout en agissant dans le même sens étaient de nature complètement différentes.

2) Le poids malheureusement! insuffisamment pris, ne donne pas de renseignement aussi net et nous ne pouvons interpréter la courbe que comme il se suit :

Après lugol, le poids de 53 kgs passe à 59; après 6 mois de traitement par la diiodotyrosine il retombe à 49 (à moins qu'on puisse envisager l'angine comme la cause de cet amaigrissement) et ce n'est qu'après le traitement par la radiothérapie que ce poids remonte de nouveau au chiffre initial. Ainsi le lugol agirait bien sur le poids contrairement à la diiodotyrosine.

3) Quant au métabolisme basal, traitement par le lugol est très efficace (de + 40 % il retombe à — 6 %). Par contre, la

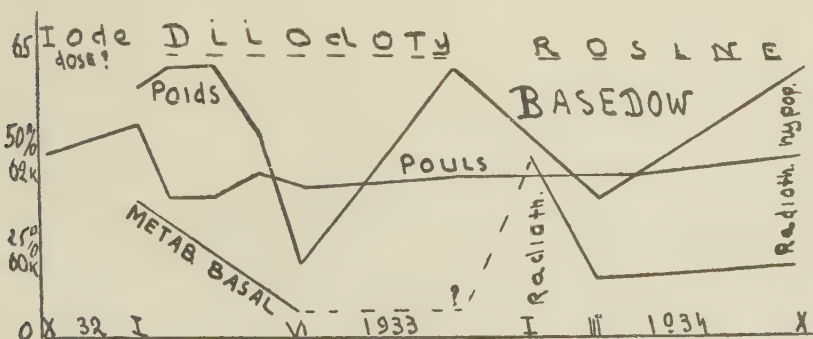
diiodotyrosine non seulement n'arrive pas à le maintenir au même niveau, mais ne peut empêcher son augmentation nécessitant la radiothérapie, elle, très efficace.

Une objection pourrait cependant être faite. Les 10 séances de radiothérapie de 1933 n'ont-elles été plus efficaces que les 14 de 1933 ?

Ainsi dans le cas étudié nous n'observons pas de réaction favorable à la reprise de l'une ou de l'autre médication comme c'est le cas lors de la première administration de chacune d'elle; aucune n'a agit aussi bien que la radiothérapie.

OBSERVATION 20. Basedow (F. 2.721).

Mlle D..., 28 ans, a vu apparaître en 1930 des palpitations, tremblement, amaigrissement, un goître. Traitée par l'hématoéthyrôdine pendant 6 mois (elle a grossi de 3 kgs). Vue pour la 1^{re} fois à la consultation dans le service en octobre 1932, date à laquelle on lui a trouvé un goître parenchymateux (le tour du cou est de 34-35-34,5), une exophtalmie importante, un tremblement prononcé; elle a été mise au traitement iodé (Eranol) jusqu'en janvier 1933, sans qu'on ait constaté aucune amélioration. On prescrit ensuite la diiodotyrosine (2 comprimés par jour); elle est revue en février et l'on constate alors une grosse amélioration (disparition de tremblement); cependant le tour du cou devient 35-36-36,5 cm. On supprime la diiodotyrosine pendant le mois d'avril puis on la redonne jusqu'au mois de novembre. A ce moment, la malade se sentant beaucoup mieux (a pris plus de 4 kgs), on arrête le traitement. En janvier 1934, devant l'aggravation des signes on le recommence (2 comprimés 20 jours par mois jusqu'en octobre associé dans les deux premiers mois à la radiothérapie).



OBSERVATION N° 20. — *Traitement* : iode (dose inconnue) de X-XII 1932; diiodotyrosine, 2 compr. pro die 20 jours par mois : de I-XI 1933; de I-X 1934. Radiothérapie (région irradiée inconnue) de I-III 1934.

Résultats.

Il nous a été impossible de suivre l'évolution ultérieure de la maladie, cependant nous pouvons quand même noter que :

1) le pouls qui n'ayant régressé que sous l'influence de la diiodotyrosine a pu être maintenu pendant presque 2 ans au niveau normal.

2) Le poids, favorablement influencé pendant deux mois, présente lors d'une courte interruption du traitement, une chute qui nécessite la reprise de la diiodotyrosine. Et ce n'est qu'après une période beaucoup plus longue qu'il atteint son niveau primitif. Nous devons donc noter dans ce cas, l'action bienfaisante du traitement à la diiodotyrosine, action que nous ne pouvons pas attribuer à la radiothérapie associée.

3) Quant au métabolisme basal, après une chute de + 35 % à + 10 %, on constate une élévation inexplicable du premier abord, mais qui devrait être, comme il nous semble, attribuée à l'insuffisance des examens de laboratoire; car on peut envisager l'élévation du métabolisme basal seulement à partir du mois d'octobre 1933, c'est-à-dire après l'interruption du traitement (ce que nous avons essayé de représenter en pointillé sur le graphique) ceci nous semble être plus logique d'autant plus que dès la reprise du médicament le métabolisme basal retombe à un niveau quasi normal.

En somme nous pouvons conclure :

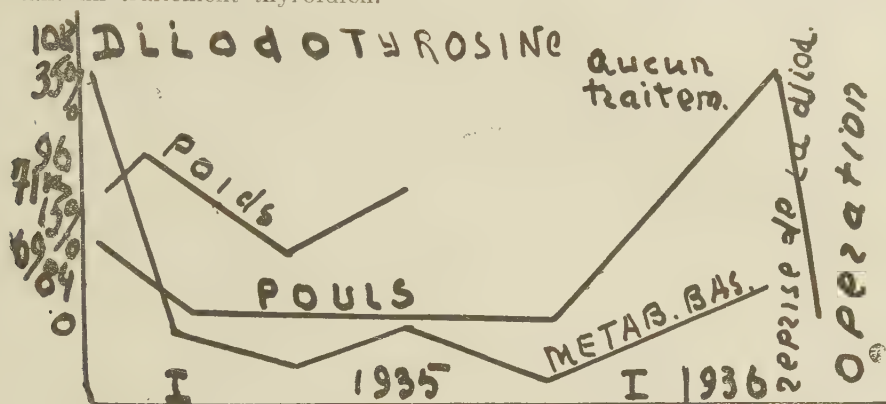
d'une part à la supériorité de la diiodotyrosine sur l'éranol quant à son action sur le pouls, d'autre part à son action inconstante et variable sur le poids et sur le métabolisme basal.

Au total résultat assez bon quoique sans effet sur le volume du goître.

OBSERVATION 21. Basedow typique (F. 3986).

Mme M., 57 ans, présente un goître typique. A partir de 1919, elle est soignée à l'iode pendant 5 ans. Son état reste stationnaire jusqu'à la ménopause survenue en 1930. A ce moment se produit une nouvelle poussée de goître pour laquelle elle est traitée par l'extrait thyroïdien. Vers 1934 apparaissent les troubles cardiaques; c'est alors qu'elle vient à la consultation du service. A ce moment on lui trouve une exophtalmie, un goître (le tour du cou est de 36-36-38 cm) un souffle systolique apexien, une hypertension à 20-9 au Vaquez, B.-W. Elle est alors traitée par la diiodotyrosine (un comprimé par jour) associée à la radiothérapie hypophysaire; se porte beaucoup mieux; cependant en Avril 1935 le tour du cou est de 38-38-40 cm., on diminue la dose de la diiodotyrosine (un comprimé 3 fois par semaine). Vue en mai 1935

par M. le Professeur agrégé LIAN, celui-ci lui trouve trop peu de signes cardiaques pour une thyroïdectomie; en novembre de la même année le tour du cou est de 38-39-40 cm.; en mars 1936 elle fait une pneumonie; reprend la diiodotyrosine depuis le mois d'avril; en mai le tour du cou est de 36-37-37,8. Devant l'aggravation des signes, elle est opérée en juillet par M. le Dr WELTI. Le poids de la pièce était de 180 gr. Revue en avril 1937 paraît faire un léger myxœdème nécessitant un traitement thyroïdien.



OBSERVATION N° 21. — *Traitement* : pendant 5 ans a pris de l'iode. Diiodotyrosine : XII 1934; V 1935, 1 compr. pro die; V-X 1935, 1 compr. tous les 2 jours. Diiodotyrosine reprise avant l'opération.

Résultats.

Cette observation nous montre que 1° même une faible dose de diiodotyrosine suffit à maintenir le pouls à un niveau normal ce qui montre la grande sensibilité de cette malade vis-à-vis du traitement.

2° Le poids après une augmentation par le traitement iodé retombe lors de la radiothérapie hypophysaire (son action est donc nuisible) pour remonter ensuite, pendant l'administration de la diiodotyrosine même à faible dose.

3° Le métabolisme basal est retombé à 0 et s'y maintient.

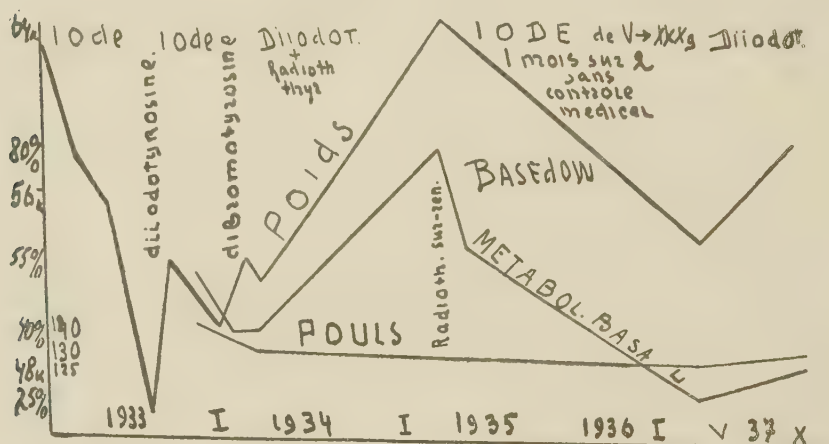
Aussi peut-on dire qu'il s'agit là d'un assez bon résultat; ici non plus il ne semble pas qu'il faille envisager l'action préalable de la solution iodée inorganique sur l'effet de la diiodotyrosine; cependant l'interprétation est rendue plus difficile du fait de l'association de la radiothérapie hypophysaire.

OBSERVATION 22. Basedow (F. 4.009 bis).

Mme K..., 45 ans, a vu apparaître en janvier 1933 un goître; depuis elle a maigri de 5 kgs, elle est devenue nerveuse, aussi lui a-t-on pres-

crit de l'iode; en mars elle a vu apparaître du tremblement, de l'exophtalmie; comme la malade continuait à maigrir on lui a donné de la diiodotyrosine (1 comprimé, 10 jours par mois), or la malade continue à perdre du poids, se plaint de démangeaisons; on recommence le traitement iodé. Elle est vue à la consultation pour la première fois en décembre, à ce moment on constate une tumeur infiltrant tout le corps thyroïde. On prescrit de la dibromotyrosine (3 comprimés pendant deux semaines), puis on recommence la diiodotyrosine (sans que nous puissions préciser la dose) et on obtient un bon résultat.

Cependant en mars 1934, on associe la radiothérapie thyroïdienne et en janvier 1935 on remplace la diiodotyrosine par le Lugol (la dose allant de 5 gouttes à 30 gouttes pour redescendre à 5), qu'elle prend jusqu'en 1937 sans aucun contrôle médical. Revue au mois de mai, elle déclare être très nerveuse, se plaint de palpitations et dit avoir été plus satisfaite avec la diiodotyrosine. On prescrit de nouveau la diiodotyrosine (2 compr. 20 jours par mois). Revue en octobre : métabolisme basal est à + 31 %. On propose l'intervention chirurgicale.



OBSERVATION N° 22. — *Traitement* : iode (dose inconnue) en 1933, V-XXXg et inversement en 1935-36. Diiodotyrosine : en 1933, 1 compr. par jour; en 1934, dose inconnue; en 1937, 2 compr., 20 jours par mois. Dibromotyrosine. Janv. 1934, 2 compr.

Résultats.

1) Avant d'essayer de tirer quelques déductions, remarquons que la courbe du pouls est insuffisamment étudiée, aussi tout ce que nous pouvons dire, c'est qu'elle est restée en 1937 à peu près au même niveau qu'en 1934.

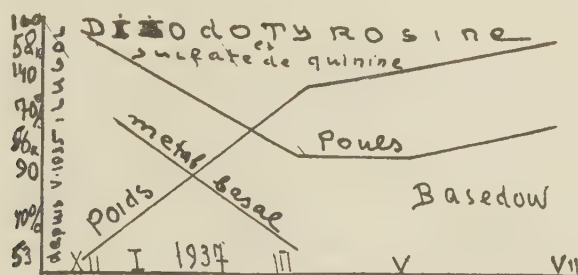
2) Par contre la courbe de poids est beaucoup plus intéressante surtout de 1933 à 1935. Malheureusement nous ne connaissons pas la dose d'iode donnée en 1933. Cependant nous

pouvons constater qu'à deux reprises la courbe de poids baisse pour remonter ensuite par l'administration de la dibromotyrosine et surtout de la diiodotyrosine associée à la radiothérapie thyroïdienne. Ce dernier facteur rend plus difficile l'interprétation de l'action de la diiodotyrosine, mais en nous basant sur le fait produit lors de la première administration de celle-ci et de l'action analogue de la dibromotyrosine, nous ne pouvons pas nier l'action favorable de la diiodotyrosine sur le poids; d'autre part et surtout nous constatons l'action absolument néfaste de l'iode inorganique sur le poids.

3) Quant au métabolisme basal, il a baissé de + 50 % à + 30 % lors de l'administration de la dybromotyrosine et a remonté à + 77 % pendant le traitement par la diiodotyrosine associée à la radiothérapie surrénalienne (pourtant nous n'osons pas attribuer ce fait à ce dernier traitement). Il n'a baissé qu'avec l'administration iodée.

OBSERVATION 23. Basedow (F. 4.114).

Mme P... se plaint depuis Mai 1935 de nervosité; elle a été envoyée à la consultation du service avec le diagnostic de Basedow pour lequel elle a été traitée successivement par le lugol et le gynergène sans résultat apparent (nous n'avons pu connaître la dose employée de lugol). Vue pour la première fois dans le service en décembre 1936, elle présente un tremblement accentué, pas d'exophtalmie, un souffle systolique (?) une tachycardie importante, une hypertension artérielle à 24-11. Mise à la diiodotyrosine et le sulfate de quinine (20 jours par mois 2 comprimés de diiodotyrosine, les autres dix jours 0 grs 30 de quinine. Nous avons revu la malade en mars 1937; nous avons constaté alors une amélioration notable.



OBSERVATION N° 23. — *Traitement* : diiodotyrosine, 2 compr. prodie 20 jours par mois, sulfate quinine, 8 compr. 10 autres jours. Lugol (dose inconnue) depuis Mars 1935.

Résultats.

1) Le pouls après une décroissance de 160 à 104 pulsations par minute, s'est élevé légèrement pour atteindre en juillet 120, ce qui montre une bonne action du traitement pendant les quatre premiers mois, action devenue plus faible par la suite.

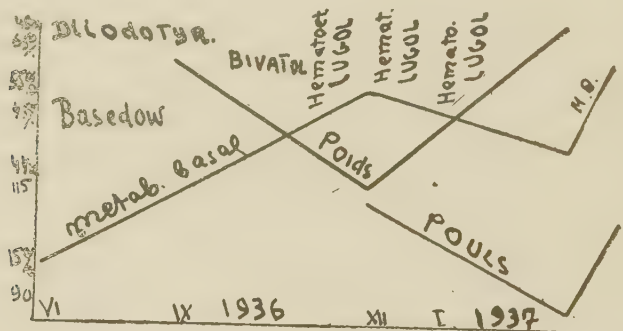
2) La courbe de poids est excellente, notant une augmentation de 5 kgs en huit mois.

3) Le métabolisme basal tombé de 70 à 40 n'a pas été vérifié par la suite, mais tout faisait croire que le résultat ne serait pas décevant. Donc au total un bon résultat.

OBSERVATION 24. Basedow typique (F. 4.280).

Mme P... 36 ans. Le début de la maladie s'est fait par amaigrissement, palpitations, nervosité, exophtalmie et goître; la malade a pris en juillet 1936, 2 comprimés de diiodotyrosine jusqu'en octobre; à ce moment on lui a donné du bivatol, et de novembre 1936 à février 1937 de l'hématoéthyröidine, (10 jours par mois) et du Lugol (10 gouttes 10 autres jours).

Depuis le mois de mars prend de la diiodotyrosine.



OBSERVATION N° 24. — Traitement : diiodotyrosine : 2 compr. 20 jours par mois, VI-IX 1936. Hématoeth. et Lugol (10 gouttes) 10 jours chacun.

Résultats.

Le graphique nous montre :

1) Une bonne action du lugol et de l'hématoéthyröidine sur le pouls ainsi que

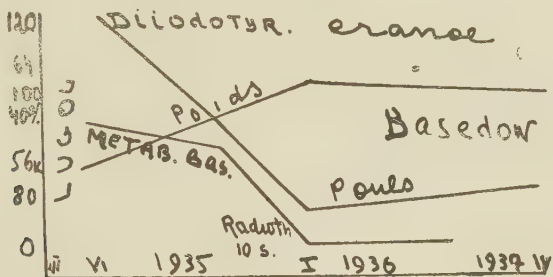
2) sur le poids; il semble par contre que la diiodotyrosine n'a pas ralenti la chute de celui-ci.

3) Le métabolisme basal augmenté de + 13 à + 56 % au

cours de la première série de traitement par la diiodotyrosine a retombé lors de l'administration du lugol et de l'hémathyroidine.

OBSERVATION 25. Basedow typique. (F. 4.030).

M. Ques..., 55 ans, peintre en bâtiment, présente depuis juillet 1934 un Basedow typique (exophtalmie, tremblement, amaigrissement, asthénie, diarrhée). Il est traité depuis par du Lugol (30 gouttes pro-die) bien supporté. Vu dans le service pour la première fois en mai 1935; on lui trouve à ce moment un petit goître, un pouls légèrement arythmique, un tremblement, le signe de Stelweig. Aussi le met-on à la diiodotyrosine et à la quinicardine. Revu en décembre 1935, il se porte bien, a grossi de 12 kgs en trois mois. Depuis janvier 1936 on a remplacé la diiodotyrosine par Eranol, en outre on l'a traité par la radiothérapie (10 séances)¹ dont il déclare être très satisfait. Revu en mai 1937 il présente une légère exophtalmie, n'a plus de tremblement, se porte bien.



OBSERVATION N° 25. — Traitement : Lugol, 30 gouttes de III-VI 1935; diiodotyrosine, 2 compr. 20 jours par mois, VI-XII 1935, eranol 1936.

Résultats.

De cette observation on peut déduire que :

1) Le pouls en quatre mois de traitement a tombé de 120 à 96; notons que la radiothérapie a augmenté cette chute en le ramenant à 80 où il s'est maintenu par le traitement à l'éranol.

2) Le poids de 55 kgs a passé à 60 avant la radiothérapie et à 64 après celle-ci où il a pu se maintenir également par l'éranol.

3) Le métabolisme basal de + 40 a retombé par la diiodotyrosine à + 32 % et par la radiothérapie à + 4 % où il a pu se maintenir aussi.

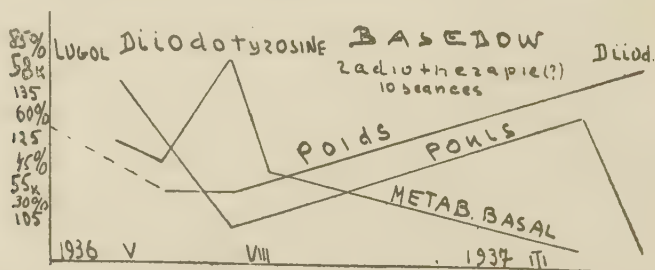
(1) Nous ne connaissons pas la région irradiée.

Ainsi donc nous sommes en présence d'un cas où la diiodotyrosine a eu une action bienfaisante mais insuffisante. L'absence de détails nécessaires sur le traitement par du lugol ne nous permet pas d'en tirer d'autres déductions.

OBSERVATION 26. Goître basedowifié à la ménopause.

Mme B..., 53 ans, consulte en mai 1936 pour des palpitations, amaigrissement, tremblements apparus en février de la même année lors de la ménopause. A été traitée par du lugol et lipiodol qui, d'après ses dires, étaient efficaces. A l'examen pas d'exophtalmie. Mise à la diiodotyrosine en juillet, on constate une augmentation du corps thyroïde qui a régressé la semaine suivante. En octobre, on remplace la diiodotyrosine par la radiothérapie (10 séances). Revue en mars 1937, présente un tremblement marqué, une tachycardie, une augmentation du goître de 2 cm.; remise à la diiodotyrosine (1 comprimé par jour). Revue au mois de mai, a grossi de 3 kgs, se sent mieux.

La diiodotyrosine a été prise pendant cinq mois après un traitement de lugol pendant trois mois.



OBSERVATION N° 26 — Traitement : Lugol II-V 1936 (dose inconnue); diiodotyrosine, 2 compr. 20 jours par mois de V-IX 1936, III-V 1937; Radiothérapie : rég. irradiée inconnue, IX-II 1937, 10 séances.

Résultats.

1°) Le pouls qui, au bout de trois mois de traitement par le lugol était de 140, a tombé à 104 après le traitement par la diiodotyrosine. L'influence favorable de la diiodotyrosine est d'ailleurs vérifiée par la reprise du traitement : après la radiothérapie pendant laquelle le pouls de 104 est monté à 132 pour retomber à 100 lors de la reprise.

2°) Le poids peu influencé par la diiodotyrosine (mais encore moins par le lugol) ne l'était que par la radiothérapie.

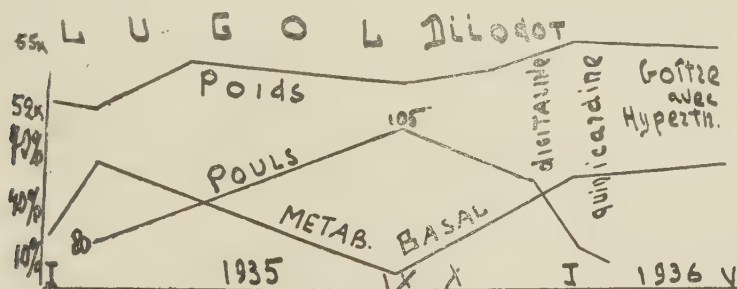
3°) Le métabolisme basal, au bout de trois mois de traitement par le lugol était à 55 %; après une diminution légère au début du traitement par la diiodotyrosine, la courbe a dé-

crit un crochet aigu mal explicable revenant d'ailleurs par la suite au niveau inférieur qu'avant le traitement mais surtout influencé par la radiothérapie.

Voilà donc un cas où la diiodotyrosine est nettement préférable au lugol; mais pourtant son action est inférieure à celle de la radiothérapie.

OBSERVATION 27. Goître avec hyperthyroïdie.

Mme G..., 58 ans, entre dans le service en septembre 1935 pour tachycardie, palpitations, goître. Ce dernier apparut vers l'âge de 20 ans n'a persisté que quelques années et n'est réapparu qu'en 1922, lors d'une crise de rhumatisme articulaire aigu; d'ailleurs il a subi une nouvelle régression pour ne réapparaître qu'en 1935 seulement — raison pour laquelle la malade est venue à l'hôpital. A ce moment on lui a trouvé un goître kystique au niveau du lobe droit. En ce qui concerne le traitement la malade a été soignée antérieurement par du peptone iodé qui l'a amélioré sensiblement. Depuis janvier 1935 elle prend de l'iode, le premier mois 50 gouttes; or, le métabolisme basal ayant augmenté de + 25 % à + 48 %, on diminue la dose à 30 gouttes par jour qu'elle prend jusqu'au mois de septembre, date de son entrée dans le service. A ce moment on la met à la quinicardine, et dès octobre à la diiodotyrosine (1 comprimé 20 jours par mois), la malade ayant présenté des troubles cardiaques (tachyarhythmie vérifiée par un électro-cardiogramme. Revue en février 1936, on cesse la diiodotyrosine et on prescrit la quinicardine (2 comprimés par jour, 5 jours par semaine pendant trois semaines).



OBSERVATION N° 27. — *Traitement* : Lugol, 50 gouttes pro die en janvier 1935; 20 gouttes pro die de II-IX 1935. Diiodotyrosine, 1 compr. 20 jours par mois, X-I 1935.

Résultats.

Ce cas est intéressant, nous permettant de faire une étude comparative de l'action des deux produits. En effet le graphique nous montre :

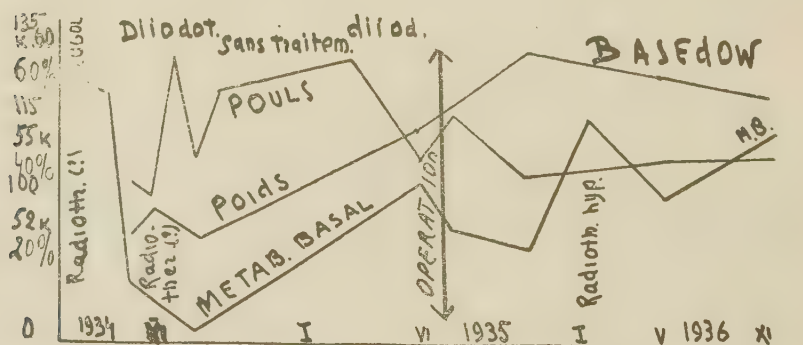
1°) Que le pouls, sous l'influence du lugol, a passé de 84 à 112; après l'administration de la quinicardine, il a retombé à 100. et avec la diiodotyrosine le pouls a tombé à 80 (on peut objecter, il est vrai, l'action favorable de la digitaline associée), aussi sommes-nous autorisés à considérer l'action de la diiodotyrosine plus efficace que celle du lugol, en tout cas en ce qui concerne le pouls.

2°) Le poids, par contre, sous l'influence du lugol, a monté de 52 à 54 kgs en trois mois et s'est maintenu au même niveau dans les cinq mois suivants. Sous l'influence de la diiodotyrosine on note une nouvelle élévation de poids de 54 à 56 kgs dans le même laps de temps et à une dose inférieure à la quantité de iode contenu dans 30 gouttes de lugol; faut-il invoquer ici une action préparatrice de lugol sensibilisant le terrain de la malade à l'action de la diiodotyrosine ?

3°) Quant au métabolisme basal, nous observons une réaction opposée : en effet, après une chute de + 50 à + 10 % on voit que malgré la prise de diiodotyrosine le métabolisme basal remonte, peut-être pouvons-nous expliquer cette réascension par l'insuffisance de la dose de la diiodotyrosine.

OBSERVATION 28. Basedow typique opéré. (F. 3.936).

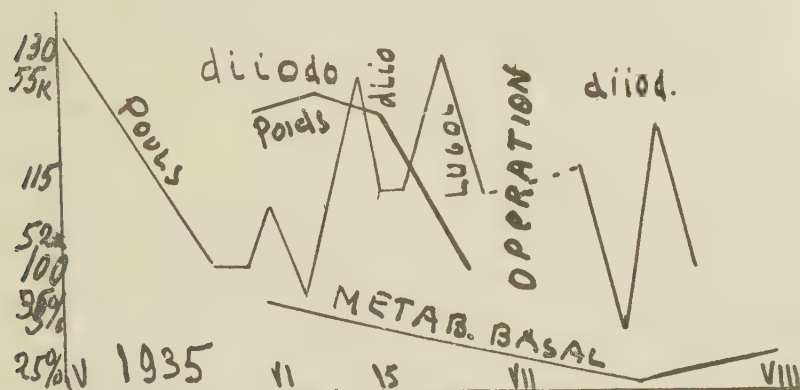
Mme B..., présente depuis 1929 un goître exophtalmique traité par du lugol jusqu'en 1930 (légère amélioration des troubles fonctionnels). N'a eu aucun traitement pendant trois ans. En mars 1934 a été traitée par la radiothérapie. Entre dans le service au mois de mai, traitée par la diiodotyrosine (2 comprimés par jour), en juillet, on associe la ra-



OBSERVATION N° 28. — Traitement : En 1934 : Lugol (sans d'autres précisions). Diiodotyrosine, 2 compr. par jour V-IX 1934 et V-VI 1935.



OBSERVATION N° 28 a. — Traitement : diiodotyrosine, Mai 25-31; Juin 1-12, 22-30; Juillet 19-20; Août 1-23. Lugol : Juillet 1-10, 20-30. Radiothérapie, fin Mai, Juin.



OBSERVATION N° 28 b. — Traitement : diiodotyrosine, 2 compr. 20 mai-10 juin, 15 Juin-20 juin, 10-30 juillet. Lugol, 6 gouttes, 20-25 juin.

diothérapie (6 séances). Aucun traitement jusqu'en mars 1935, à ce moment elle recommence à prendre la diiodotyrosine. Rentre dans le service en mai 1935. Devant la gravité des signes fonctionnels et des signes généraux on procède à l'ablation de 3/4 du corps thyroïde; aucun traitement jusqu'en février 1936, à ce moment six séances de radiothérapie hypophysaire. De septembre à février, se repose à la campagne.

Résultats.

— L'insuffisance de précisions sur les réactions observées pendant le traitement par le lugol, ne nous permet malheureusement d'analyser qu'en partie ce cas.

1°) Le poids, au bout de trois ans de traitement médico-électro-chirurgical est resté au même niveau. Cependant l'étude du graphique correspondant à l'année 1934 nous permet de constater plutôt un résultat inverse : une baisse par la diiodotyrosine, cédant par contre au Lugol d'une manière d'ailleurs assez passagère, car aussitôt après l'interruption de

ce dernier médicament on observe une légère élévation de celui-ci.

Par contre l'étude du graphique de l'année 1935, nous permet de constater plutôt un résultat inverse : une baisse par le traitement par la diiodotyrosine, une faible action du Lugol.

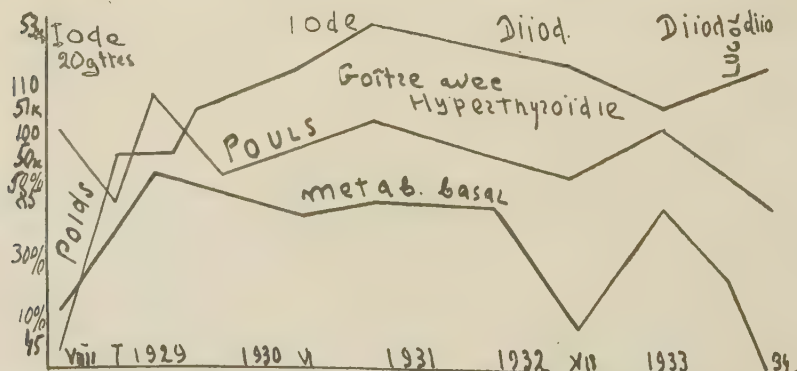
2°) Le poids par contre, en trois ans, passe de 50 à 57 kgs; les deux graphiques nous montrent que le lugol n'agit pour ainsi dire pas sur celui-ci contrairement à une action favorable de la diiodotyrosine.

3°) Le métabolisme basal, en trois ans, a remonté au niveau initial, son étude est d'ailleurs difficile à préciser, n'ayant pas été mesuré suffisamment souvent.

OBSERVATION 29. Basedow.

Mme L..., 39 ans, consulte en août 1928 pour une hyperthyroïdie (exophtalmie, tachycardie, amaigrissement, palpitations) sans goitre. Quelques mois auparavant a fait une hémoptysie (BK). Est mise à l'iode (solution de Lugol apparemment) 20 gouttes par jour. Le tour du cou en novembre 1928 : 35-36-36; cholestérol à 1 gr. 35; janvier 1929 : 33-34-35; avril 1929 : 33-32-31; cholestérol à 1 gr. 50.

En juin 1929, un mois après le traitement par l'iode, se plaint de céphalée diminuée par le gynergène (2 granules, 5 jours par semaine pendant 2 mois). En mai 1930, reprend l'iode jusqu'en janvier 1931, aucun traitement pendant un an, puis on donne de la diiodotyrosine pendant 6 mois, au début 2 comprimés qu'elle ne supporte pas à cause de la céphalée, aussi est-on obligé de diminuer la dose (1 comprimé). Revue en juillet 1933, recommence la diiodotyrosine qu'elle continue sans inconvénient à la dose de trois comprimés jusqu'à jan-



OBSERVATION N° 29. — *Traitement* : iode 20 gouttes pro die VIII-1 1929. VI-I 1930, 16 gouttes pro die en 1933. Diiodotyrosine, 2 compr. pro die VI-XII 1932, 3 compr. pro die VII-VIII 1933, 3 compr. pro die IX-VI 1934.

vier 1934. A ce moment on donne de nouveau du lugol (15 gouttes) et en février 1934 on recommence la diiodotyrosine jusqu'au mois de juin. A ce moment on trouve le cholestérol à 1,50.

Résultats.

L'étude de cette observation nous montre :

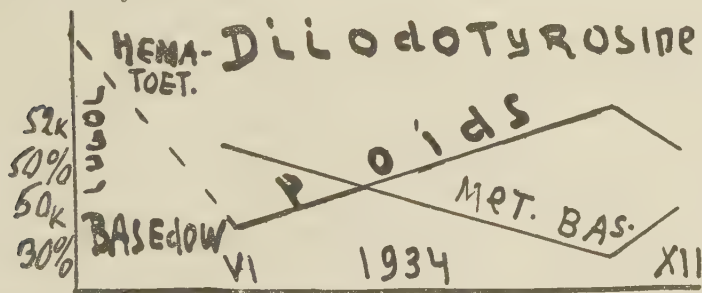
1°) Action favorable, mais passagère sur le poulx du lugol; l'action plus durable mais moins prononcée de la diiodotyrosine mais qui devient plus active après l'administration de lugol.

2°) Très bonne action de lugol sur le poids, le résultat plus difficile à préciser par la diiodotyrosine à cause de l'insuffisance de données.

3°) Action néfaste du lugol sur le métabolisme basal contrairement à celle de la diiodotyrosine.

OBSERVATION 30. Basedow typique.

Mme C..., 60 ans, consulte dans le service en juin 1934 pour des palpitations, amaigrissement de 9 kgs, tremblement, nervosité, troubles apparus en 1932. Depuis janvier 1934 a été traitée par du lugol pendant 15 jours, ensuite par la hématoéthyr. (3 flacons) mal supportée d'ailleurs d'après ses dires. A l'examen en juin on constate un goître à prédominance sur le lobe droit, de l'exophtalmie. Elle est traitée par la diiodotyrosine pendant 6 mois. Revue en novembre, se sent mieux, cependant la tachycardie persiste. En décembre on fait de la radiothérapie mal supportée¹, aussi cesse-t-on ce traitement et on redonne de la diiodotyrosine.



OBSERVATION N° 30. — Amaigrissement de 3 kgs depuis 1932. *Traitement* : 1932-34 : Lugol (dose inconnue) Hematethyroidine. Diiodotyrosine, 2 comp. 20 jours par mois, VI-XII 1934.

Résultats.

De cette observation nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

(1) Nous ne pouvons pas préciser quelle était la région irradiée.

1°) Le poids peu influencé par le lugol est nettement en augmentation pendant le traitement par la diiodotyrosine, il en est de même en ce qui concerne :

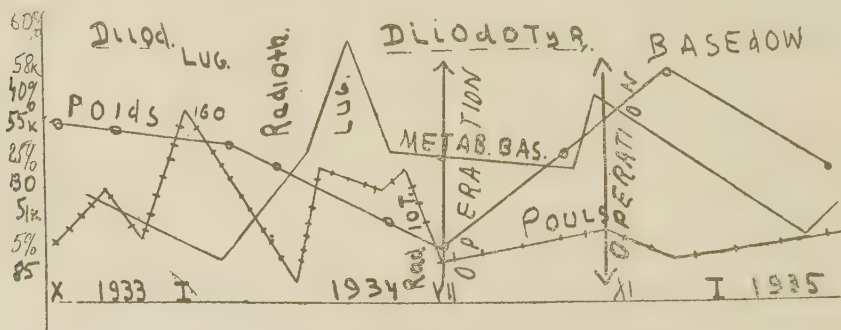
2°) Le métabolisme basal, qui est de + 50 % passe à 30 %.

OBSERVATION 31. Basedow. (F. 3.018).

Mlle G..., 28 ans, entre dans le service en octobre 1933 pour le goître apparu en 1931; se plaint de l'aménorrhée, de l'anxiété. A l'examen on ne trouve pas d'exophtalmie mais un léger tremblement. On la traite par le gynergène sans aucun résultat.

Le tour du cou en octobre est de 32-34-35 cm.; en novembre il est de 33-35-35,5 cm.

On donne la diiodotyrosine (4 comprimés par jour). Puis on réduit la dose à 2 comprimés, 2 comprimés de dibromothyroïdine. Cependant, en janvier 1934, ne constatant aucune amélioration (voir le graphique), on donne du lugol, 50 gouttes par jour. Revue en février, elle est moins nerveuse, le tour du cou : 33-34-35,5. On fait 7 séances de radiothérapie puis on redonne du lugol pendant un mois. En mai on note un amaigrissement, de la nervosité, et on fait de la radiothérapie des surrénales sans amélioration; elle entre dans le service au début de juin où on la prépare pour l'opération en lui donnant de la diiodotyrosine qu'elle continue à prendre après l'intervention jusqu'en octobre quand elle subit une nouvelle opération. Depuis, elle a maigri de cinq kilos.



OBSERVATION N° 31. — *Traitement* : diiodotyrosine, 4 compr. pro die XI-1933; 2 compr. + 2 dibromot. XII 1933; 2 compr. de VI-X, 1935. Lugol : 50 gouttes pro die I-II 1934, dose inconnue en mai. Radiothérapie (?) 12 séances + 3 s. de radioth. s/ren. Opérations en VII 1934 et en XI de la même année.

Résultats :

De cette observation, on peut déduire que :

1°) La diiodotyrosine, dont 2 comprimés semblent ne pas

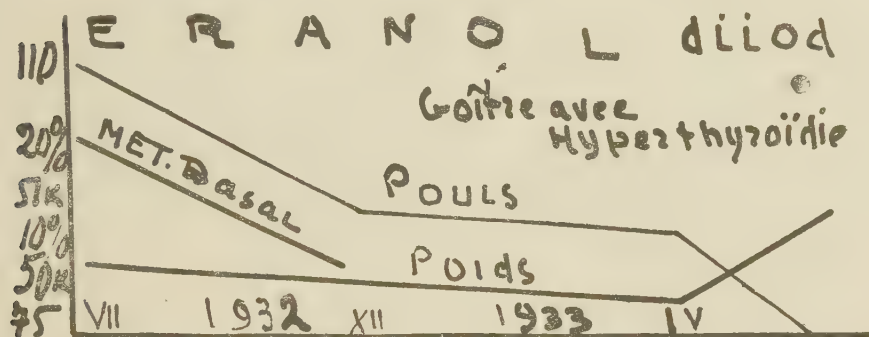
suffire) est moins active sur le pouls que le lugol.

2°) Il n'y a aucune action sur le poids ni du lugol, ni de la diiodotyrosine, ni de la radiothérapie.

3°) Le métabolisme basal est influencé favorablement par le lugol et par la diiodotyrosine.

OBSERVATION 32. Goître avec hyperthyroïdie. (F. 4.046 bis).

Mme D... consulte en juillet 1932 pour des palpitations, le goître apparus en avril 1932. A l'examen, pas d'exophtalmie; traitement : éranol jusqu'à mars 1933, ensuite la diiodotyrosine.



OBSERVATION N° 32. — *Traitement* : éranol (dose inconnue) de VII 1932 à IV 1933. Diiodotyrosine, 2 comp. par jour, IV et V 1933.

Résultats :

1°) Bonne action d'éranol sur le pouls pendant 4 premiers mois, puis stabilisation jusqu'à l'administration de la diiodotyrosine qui le fait baisser encore.

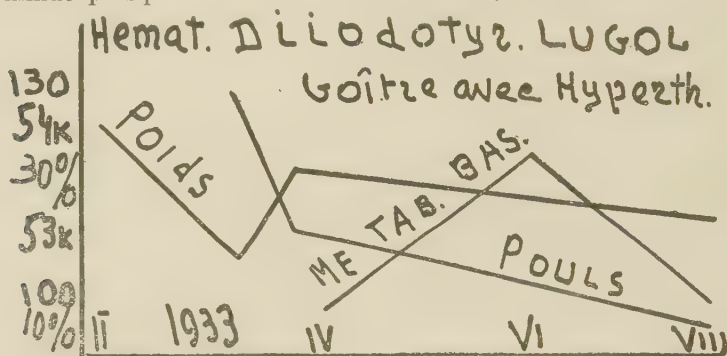
2°) Aucune action d'éranol sur le poids, assez bonne action de la diiodotyrosine.

3°) Métabolisme basal tombé à 0 % par l'éranol, n'a pas été malheureusement recherché plus tard.

OBSERVATION 33. Goître avec hyperthyroïdie. (F. 2.726).

Mme F..., 23 ans, se plaint depuis février 1933 de palpitations, tremblement, tachycardie, bouffées de chaleur, augmentation du volume du cou. A été traité par l'hématoéthyrôïdine sans effet. Vient à la consultation en mars 1933, on lui trouve un goître régulier sans noyau,

ferme, pas d'exophtalmie, le tour du cou : 35,5-37-38 cm. Mise à la diiodotyrosine (2 comprimés), au bout de 4 mois le métabolisme basal est augmenté; le tour du cou est de 36-38-39; la malade accuse la diiodotyrosine de lui donner des bouffissures. Mise au lugol (10 gouttes par jour); revue en juillet, elle est devenue très nerveuse mais le goître est diminué puisque le tour du cou est de 35,5-36-37 cm.



OBSERVATION N° 33. — *Traitement* : Héματοet. (dose inconnue). II-1933. Diiodotyrosine, 2 compr. 20 jours par mois III-VI 1933. Lugol, 10 gouttes pro die, VI-VII 1933.

Résultats :

Ainsi en conclusion pouvons-nous dire que :

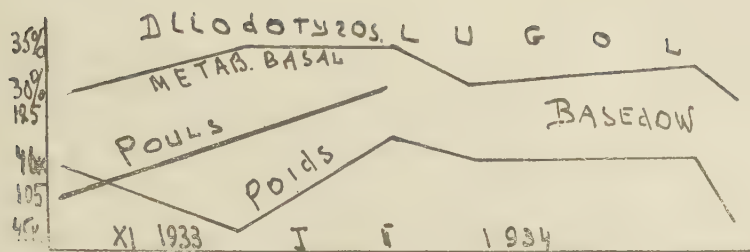
1°) La diiodotyrosine a produit un bon résultat en ce qui concerne le poids, l'insuffisance des mesures ne nous permet pas malheureusement de comparer l'action du Lugol.

2°) En ce qui concerne le poids après une ascension au début du traitement par la diiodotyrosine, on a constaté l'état stationnaire aussi bien par cette dernière que par le lugol.

3°) Par contre, la diiodotyrosine a une action défavorable sur le métabolisme basal, contrairement au lugol.

OBSERVATION 34 Basedow. (F. 3.017).

Mme L..., 28 ans, consulte en octobre 1933 pour des troubles apparus quelques mois auparavant (anxiété, palpitations, amaigrissement). A l'examen le corps thyroïde est très peu perceptible, un léger tremblement. A reçu une injection de vagotonine sans aucun résultat. On lui prescrit 4 comprimés par jour de diiodotyrosine, pendant 2 mois, ensuite 25 gouttes de lugol. D'après notre Maître M. Guy LAROCHE, la diiodotyrosine l'aurait davantage améliorée.



OBSERVATION N° 34. — *Traitement* : Diiodotyrosine, 4 compr. pro die 20 jours par mois XI-1933; II-1934. Lugol, 25 gouttes par jour de II-V 1934.

Résultats :

En ce qui concerne :

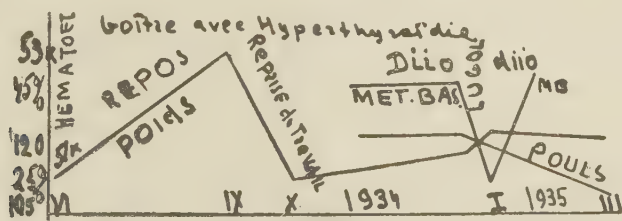
1°) Le graphique du pouls montre une ascension notable pendant l'administration de la diiodotyrosine l'insuffisance d'examen du pouls malheureusement ne nous permet pas d'en tirer d'autres conclusions.

2°) Par contre le poids a été favorablement influencé par la diiodotyrosine, contrairement à l'action du lugol.

3°) Quant au métabolisme basal, abaissé par le lugol il n'a pas réagi à l'action de la diiodotyrosine.

OBSERVATION 35. Goître avec hyperthyroïdie.

Mme L..., 21 ans. Consulte dans le service en nov. 1934 pour l'hyperthyroïdie apparue en juin (asthénie, tremblement, nausées) elle a pris de l'hématoéth. et a grossi de 3 kg. En sept. elle reprend son travail et maigrit de nouveau; la nouvelle cure par l'hématoéth. ne provoque aucune amélioration. En novembre 1934 on lui donne la diiodotyrosine ensuite de Lugol (20 gouttes) et on reprend la diiodotyrosine.



OBSERVATION N° 35. — *Traitement* : Hématoéthyr. VI-1934, dose inconnue. Diiodotyrosine, 2 compr. pro die, X 1934, I 1935. Lugol, 20 gouttes en XII 1934.

Résultats :

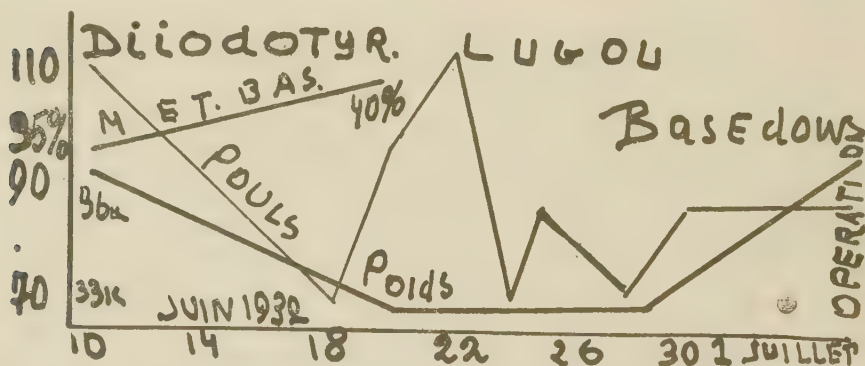
1) Le poulx est resté stationnaire lors de l'administration de la diiodotyrosine pour retomber avec le traitement iodé (Lugol).

2) Le graphique du poids montre une ascension surtout pendant la période de repos sans aucun changement lors de la cure par la diiodotyrosine, mais avec une légère réascension sous l'influence du lugol.

3°) Le Métabolisme basal reste sans aucun changement avec le traitement par la diiodotyrosine; retombe sous l'influence du lugol pour remonter de nouveau avec la diiodotyrosine. Ainsi il s'agit là d'un cas où la diiodotyrosine n'était nullement efficace contrairement au lugol.

OBSERVATION 36. Basedow (F. 4015 bis).

Mme L., 49 ans (salle Magendie, lit N° 15) entre dans le service pour un amaigrissement et un goître apparu en janvier; en juin elle fait une crise d'hyposystolie traitée par la digitaline. A l'examen en juin on lui trouve un goître typique et on lui donne de la diiodotyrosine pendant 15 jours (de 2 comp.) puis du lugol pendant une semaine; opérée le 5 juillet.



OBSERVATION N° 36. — Traitement : Diiodotyrosine, 2 comp. pro die 10-20 juin. Lugol, 20 gouttes pro die, 22-30 juin.

Résultats.

Cette observation nous montre que :

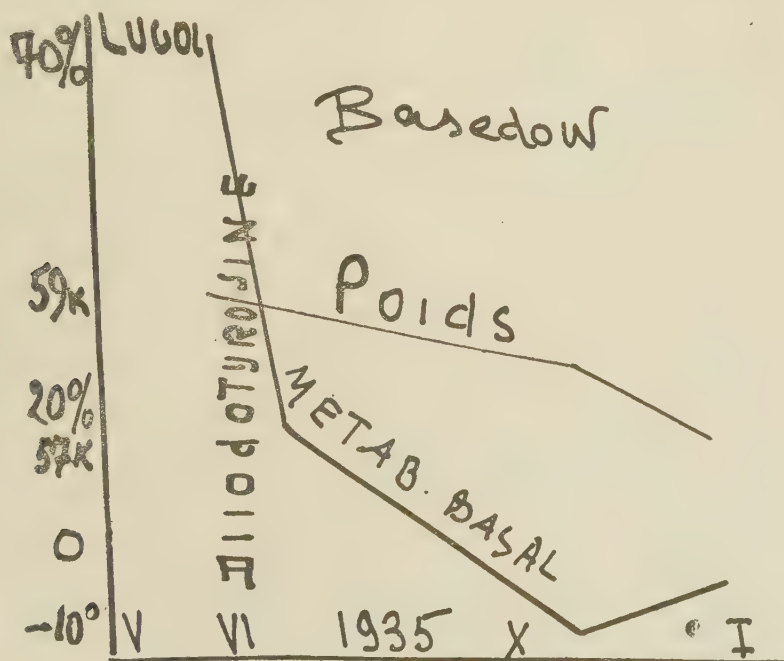
1°) L'action bienfaisante immédiate de la diiodotyrosine sur le poulx est transitoire car la courbe remonte pour ne redescendre au niveau normal que sous l'influence du lugol dont l'action est nettement supérieure dans le cas de cette malade.

2°) Le poids retombe au cours du traitement par la diiodotyrosine de 2 kgs en 15 jours, pour remonter ensuite sous l'influence du Lugol.

3°) Le métabolisme basal remonte au cours du traitement par la diiodotyrosine. Il s'agit donc là d'un cas où la diiodotyrosine n'avait aucune action, bien que la dose fut suffisante.

OBSERVATION 37. Basedow (F. 3.622).

Mlle D..., 25 ans, vient dans le service en mai 1935, pour la dysménorrhée, palpitations, tremblement, transpiration, apparus 4 mois auparavant en même temps qu'une légère augmentation du corps thyroïde. Le médecin consulté a prescrit du lugol (60 gouttes par jour en mai 1935). D'après ses dires, le goître est devenu plus petit, elle a beaucoup moins de tremblement; à l'examen on ne trouve pas d'exophtalmie. Mise à la diiodotyrosine (1 comprimé 20 jours par mois), revue en décembre, on trouve un léger amaigrissement, un tremblement minime.



OBSERVATION N° 37. — Traitement : Lugol, 60 gouttes par jour. Diiodotyrosine, dose, 1 comp. pendant 20 jours, en juin 1935.

Résultats.

En somme cette observation nous permet de schématiser le résultat suivant :

1) Aucune action sur le poids.

2) Bonne action sur le métabolisme basal, puisque celui-ci qui était à $+ 70 \%$ au bout de 4 mois de traitement par le lugol est tombé à $- 10 \%$ dans le même laps de temps sous l'influence de la diiodotyrosine; cependant le lugol aurait agi mieux sur le goître et le tremblement que la diiodotyrosine.

RESULTATS DU TRAITEMENT DES 37 CAS DE MALADIE DE BASEDOW ANALYSES PLUS HAUT

Nous avons envisagé l'action du médicament suivant la durée de son emploi. Aussi avons-nous eu plus de cas avec le traitement de courte durée puisque, une même observation permet de constater l'effet produit par l'usage de la diiodotyrosine au bout de 1-2 mois, etc.

En totalisant les résultats, nous trouvons :

A) Diiodotyrosine administrée seule : 14 cas

Durée	mauvais	médioctres	nuls	satisfaisants	assez bons	bons	très bon
Longue	1	1		1			
De 6 à 9 mois.	2	1		1		1	
De 3 à 6 mois.	3	1		2		2	1
De 1 à 2 mois.	2	2		4	2	2	1
Total :	8	5		8	2	5	2

B) Diiodotyrosine administrée successivement au lugol ou aux autres composés iodés : 23 cas.

Longue				3	3	2	1
De 6 à 9 mois.	1	1			3	1	1
De 3 à 6 mois.	3	2		1	6	2	
De 1 à 2 mois.		2	1	4	4	3	1
Total :	4	5	1	8	16	8	3

Donc A) dans le cas où la diiodotyrosine est administrée seule, nous trouvons :

Durée	Echecs	Satisfaisants	Succès	Nombre de cas analysés
a) longue	2	1	0	3
b) de 6 à 9 mois ..	3	1	1 (20 %)	5
c) de 3 à 6 mois ..	4	2	3 (35 %)	9
d) de 1 à 2 mois ..	4	4	5 (30 %)	13
Au total	13 (45 %)	8 (25 %)	9 (30 %)	30

Remarque : dans quatre cas nous avons pu en partie suivre les résultats lors de la reprise du traitement, ils sont différents de ceux que nous avons observés lors de l'administration de la diiodotyrosine pour la première fois, ainsi nous avons noté :

Observations	Métabolisme basal		Poids		Pouls	
	1 ^{re}	2 ^e	1 ^{re}	2 ^e	1 ^{re}	2 ^e
2	+++	?	+++	++	+++	?
3	+	---		++	+	?
4	++	0	?	+	—	+
8	++	0	0	?	+	?

Dans ces 4 cas la diiodotyrosine a agi mieux sur le métabolisme basal lors de la première administration que la deuxième fois; en ce qui concerne le poids, nous n'avons pu observer les résultats différents que dans le cas N° 3, où la diiodotyrosine sans résultat à la première administration est devenue efficace à la reprise.

B) Dans les cas où la diiodotyrosine a été administrée successivement au lugol nous avons trouvé :

Durée	Echecs	Résultats satisfaisants	Succès	Nombre de cas analysés
a) longue	—	3	6 (66 %)	9
b) de 6 à 9 mois	2	—	5 (70 %)	7
c) de 3 à 6 mois	5	1	8 (56 %)	14
d) de 1 à 2 mois	3	4	8 (52 %)	15
Au total ..	10 (20 %)	8 (17 %)	27 (63 %)	45

Résultats comparés de l'action de la diiodotyrosine et du lugol (+ succès, — échecs).

N°	Métal. basal		Poids		Pouls		Résultats	
	Diiodot.	Lugol	Diiodot.	Lugol	Diiodot.	Lugol	Diiodot.	Lugol
15	0	+	+	+	0 et +	0 et +	+	+
16	+	—	+	+	+	0 +	+	0
17	+	—	+	—	+	—	+	—

N°	Métal. basal		Poids		Pouls		Résultats	
	Diiodot.	Lugol	Diiodot.	Lugol	Diiodot.	Lugol	Diiodot.	Lugol
18	+	—	+	—	+	—	+	—
19	—	+	—	+	+	—	—	+
20	+	—	0	—	+	—	+	—
22	+	+	+	—	+	—	+	—
23	?	—	+	—	+	—	+	—
24	—	+	—	+	?	+	—	+
25	+	+	+	—	+	+	+	—
26	+	—	0	—	+	—	+	—
27	—	+	+	+	+	—	+	+
28	?	—	+	—	+	—	+	—
29	+	—	0	+	+	+	+	+
30	+	?	?	?	+	—	+	?
31	+	0	0	0	+	+	0	+
32	?	+	+	0	+	+	+	+
33	—	+	+	0	+	+	+	+
34	0	+	+	0	—	+	0	+
35	0	+	0	+	0	+	0	+
36	—	0	—	+	+	0	—	+
37	+	—	0	?	?	?	?	?

15+/23 11+/23

De ce tableau nous pouvons déduire que la diiodotyrosine et le lugol ont une action très souvent opposée sur chacun des trois tests étudiés; ainsi sur 22 cas où il nous a été possible d'étudier les réactions respectives des malades à chacun de ces produits, nous voyons que :

1) *le métabolisme basal* s'est comporté différemment dans 17 cas sur 22 sous l'influence de 2 médicaments, avec 9 succès par la diiodotyrosine contre 9 échecs pour le lugol; 7 échecs pour la diiodotyrosine contre 7 succès pour le lugol, donc la diiodotyrosine s'est montrée légèrement supérieure au lugol.

2) *le poids* : dans 14 cas de comportement différent, la diiodotyrosine a donné 9 succès pour 9 échecs de lugol; la diiodotyrosine a donné 5 échecs pour 5 succès avec du lugol; on peut donc faire la même remarque.

3) *le pouls* : dans 10 cas de comportement différent, la diiodotyrosine a donné 8 succès pour 8 échecs de lugol, 2 échecs pour 2 succès de lugo.

D'autre part, sur 22 réactions comparées nous avons trouvé :

	Diiodotyrosine					Lugol			
	Echecs	Nuls	Succès	?		Echecs	Nuls	Succès	?
Mét. bas..	6 (25 %)	2	11 (50 %)	3		11 (50 %)		9 (40 %)	2
Poids ...	3	5	12 (53 %)	1		8 (37 %)	4	8 (37 %)	2
Pouls ...	1	2	17 (80 %)	2		10 (45 %)		9 (42 %)	3

Résultats de l'action de la diiodotyrosine et du lugol au bout de même durée de traitement du même malade :

	Durée en mois	Nombre de cas	Diiodotyrosine	Lugol
1)	9 mois	3	résultats identiques avec ceux traités par le lugol;	
2)	6 mois	6	résultats supérieurs dans 3 cas; — analogues dans 1 cas; — inférieurs dans 2 cas;	
3)	3 mois	7	résultat supérieur dans 1 cas; — analogue dans 1 cas; — inférieurs dans 2 cas à ceux obtenus par le lugol; difficiles à comparer dans 2 cas;	
4)	1-2 mois	10	résultats supérieurs dans 5 cas; — analogues dans 1 cas; — inférieurs dans 2 cas; difficiles à comparer dans 2 cas;	

Ainsi sur 24 comparaisons que nous avons pu faire, nous avons relevé :

Résultats obtenus par :	la Diiodotyrosine	le Lugol
Supérieurs	8	6
Identiques	6	6
Inférieurs	6	8
Difficiles à comparer	4	4

Donc sur 20 cas, la diiodotyrosine avait une action :
supérieure dans 8 cas (45 %);
inférieure dans 6 cas (37 %);
analogue dans 6 cas (27 %);

Il est peut-être osé de vouloir tirer une conclusion d'un si petit nombre d'observations, néanmoins pouvons-nous déduire :

- 1°) Une certaine supériorité de la diiodotyrosine sur le lugol.
- 2°) L'intérêt d'associer les deux médicaments dans le traitement des états d'hyperthyroïdie sans que l'on puisse dire

d'avance qu'elle sera la réaction de la malade ou plutôt de chacun des tests employés; il faudra d'ailleurs procéder par tâtonnement, en tout cas pour le moment, c'est dire l'importance du contrôle régulier et suivi du malade par le médecin.

Aussi sur 37 cas nous avons constaté :

- 1) Basedow typique : 27 cas.
- 2) Basedow à symptomatologie incomplète : 7 dont :
Basedow sans goître : 2.
Goître avec hyperthyroïdie : 5.
- 3) Goître basedowifié : 3.

1) *Sur les 27 cas de Basedow typique.*

a) 12 cas étaient traités par la diiodotyrosine seule avec :
Echecs : 5
Succès : 6

Résultat incertain : 1

b) 15 étaient traités par la diiodotyrosine successivement au lugol.

	Résultats obtenus par la diiodotyrosine	Résultats obtenus par le Lugol
Echecs	2	7
Satisfaisants	3	1
Succès	3	5
Résultats incertains .	1	2

2) *Dans les cas de Basedow à symptomatologie incomplète :*

a) Basedow sans goître sur 2 cas (1 par la diiodotyros. seule).

Echecs	0	1
Succès	0	0

b) Goître avec hyperthyroïdie sur 5 cas (D+L).

Echecs	2	1
Succès	2	3
Résultat incertain ..	1	1

3) *Goître basedowifié (1 par la diiodotyrosine seule).*

Echecs	0	1
Succès	2	1
Résultat incertain ..	1 (Diiodotyrosine seule)	

Résultats propres à chacune des formes de Basedow étudiées plus haut.

Forme	tests	Diiodotyrosine				?	Lugol			
		nombre	échecs	satisf.	succès		échecs	satisf.	succès	?
Basedow typique										
		27 cas								
(a) Pouls		12	4	2	5	1				
(b) —		15	1	3	8	3	7	0	5	3
(a) Poids		12	6	0	3	3				
(b) —		15	6	0	7	2	8	0	4	3
(a) Mét. bas.		12	2	1	6	3				
(b) —		15	4	1	7	3	6	2	4	3
Basedow sans Goitre										
(a) Pouls		1				1				
(b) —		1			1		1			
(a) Poids		1	1							
(b) —		1			1		1			
(a) Mét. bas.		1			1					
(b) —		1			1		1			
Goitre avec hyperthyroïdie										
(b) Pouls		5	1		4		3		2	
Poids		5	1	1	3		2		3	
Mét. bas.		5	3		1	1	1		4	
Goitre basedowifié										
(a) Pouls		1		1						
(b) —		2		1	2		1	1		
(a) Poids		1		1						
(b) —		2	1	1	1		1		1	
(a) Mét. bas.		1	1							
(b) —		2			2		1	1		

a) Groupe où la diiodotyrosine a été employée seule.

b) Groupe où la diiodotyrosine a été employée successivement au lugol ou inversement.

Ainsi, en résumé pouvons-nous écrire :

1) En ce qui concerne le métabolisme basal

a) dans le Basedow typique :

α) L'action de la diiodotyrosine nous semble être à peu près identique dans les 2 cas où elle a été administrée seule ou successivement au lugol.

β) L'action de la diiodotyrosine serait légèrement supérieure à celle du lugol.

γ) Quant aux autres formes, il nous semble que l'action de la diiodotyrosine serait :

Supérieure au lugol dans le Basedow sans goître.

Inférieure au lugol dans le Goître avec hyperthyroïdie.

Identique au lugol dans le goître basedowifié.

2) En ce qui concerne le poids :

α) Dans le Basedow typique : la diiodotyrosine administrée successivement au lugol nous semble : α) d'une part être plus efficace lorsqu'elle est administrée seule.

β) D'autre part, son action semble être supérieure à celle du lugol.

γ) Nous ne pouvons pas dire de même pour les autres variétés de Basedow étudiées, où l'action des 2 médicaments nous semble être identique.

3) Quant au poids, l'action de la diiodotyrosine nous a paru supérieure à celle du lugol dans toutes les formes de Basedow que nous avons pu étudier.

Comme nous l'avons déjà dit, il nous semble qu'il existerait une compensation de l'action insuffisante de l'un des deux médicaments par l'effet favorable de l'autre, c'est dire l'intérêt à les associer.

Quoi qu'il en soit, il nous semble impossible pour le moment, en nous basant non seulement sur nos 37 observations, mais aussi sur celles des autres auteurs, de pouvoir préciser les formes qui correspondent le mieux au traitement par chacun des 2 médicaments; ceci sera précisé dans les travaux postérieurs auxquels notre étude des 37 observations aurait peut-être contribué en partie, comme nous l'espérons.

Avant de tirer des conclusions définitives de notre modeste travail, nous voulons confronter les résultats que nous avons pu en déduire avec ceux des auteurs cités plus haut.

CONFRONTATION DES RESULTATS CITES PAR LES AUTEURS AVEC LES NOTRES

1° BECKHUIS, comme nous l'avons vu plus haut, des trois observations qu'il a étudiées, tire les conclusions suivantes :

a) L'auteur insiste sur les conséquences fâcheuses du traitement par la diiodotyrosine, parce que celle-ci comme le lugol n'a qu'un effet très court; or, nous avons vu les cas où l'administration de la diiodotyrosine était faite pendant une durée très longue et sur 3 observations (N° 1, N° 2, N° 3), nous avons noté 2 échecs, 1 succès. Par contre, dans les cas où la diiodotyrosine a été administrée successivement au lugol — dont on ne doit pas invoquer d'ailleurs l'action comme nous l'avons déjà dit plus haut — (Obs. 17, 18, 19, 20, 36) nous pouvons dire que le traitement a donné : 0 échec, 2 résultats satisfaisants, 4 succès; donc au total sur 9 observations où la diiodotyrosine a été administrée pendant une très longue durée, nous avons constaté : 2 échecs, 2 résultats satisfaisants et 5 succès, résultats contrôlés cliniquement et par le laboratoire; ceci est d'autant plus probant que dans les 6 dernières observations le lugol nous a donné 3 échecs et 2 succès. Ainsi donc nous trouvons un résultat contraire à celui de l'auteur précité.

b) Le deuxième argument de ce même auteur est que le malade devenant réfractaire à tout traitement, la maladie peut s'aggraver sans aucune possibilité de modifier cette fâcheuse évolution. Sur 37 observations, nous n'avons eu que 4 malades qui étaient opérés après l'usage de la diiodotyrosine seule; 3 après l'usage de la diiodotyrosine et du lugol. Dans aucune de ces observations nous ne pouvons dire que le traitement par la diiodotyrosine préalable a rendu le résultat opératoire inférieur à celui qu'on pouvait espérer d'obtenir. D'ailleurs nous n'avons pas observé de cas dans lesquels tout en n'ayant pas obtenu de résultats satisfaisants par le traitement iodé nous n'avons pas constaté une amélioration par la radiothérapie (Obs. 19, 20, 25, 26).

c) Enfin le troisième argument. L'un des plus importants à notre avis, est le suivant : après la cessation de l'emploi de la diiodotyrosine, on observe souvent l'aggravation de tous les symptômes. L'analyse de nos observations nous a permis de constater qu'un certain nombre de celles-ci étaient plutôt en faveur de la thèse (Obs. 8, 14, 21, 24). Mais les cas N° 6, 9 et même 28, 35, nous montrent le contraire; aussi il nous semble pas qu'il faille être aussi sévère et partial que le Dr BECKHUIS dans

l'aggravation de la valeur de la diiodotyrosine.

2° Le Professeur BAUER relate le cas de goître simple transformé en maladie de Basedow sous l'influence de la diiodotyrosine à la dose de 0 gr. 30 par jour; or, nous avons vu (Obs. 13, 14, 24, 31) que cette dose et même une dose supérieure tout en étant inefficace n'avait pas provoqué les résultats obtenus par l'auteur. Nous avons même cité le cas d'une malade avec un Basedow typique (Obs. 6) qui par erreur (ou volontairement) avait pris 6 comprimés sans incident sérieux.

3° M. ELMER déclare que l'action de la diiodotyrosine est identique à celle de l'iode inorganique, aussi n'y a-t-il pas de raison de l'administrer. Remarquons que d'une part l'auteur ne nous fournit pas d'arguments concrets en faveur de cette thèse et que d'autre part nous avons analysé 23 cas où nous avons pu constater l'action différente et souvent opposée de chacun de ces 2 produits. Comment alors admettre l'identité de leurs actions puisque les résultats obtenus extériorisés par les tests éprouvés sont diamétralement opposés dans la plupart des cas ?...

4° COURCY pense que l'iode inorganique est préférable à la diiodotyrosine, il cite les 30 cas de GUTMANN, ce dernier déclarant être plus impressionné de la similitude que de la différence entre les réactions des hyperthyroïdiens vis-à-vis de la diiodotyrosine et des autres composés iodés. Nous pouvons dire que sur 23 cas de malades traités successivement par les deux médicaments, nous avons pu relever la différence dans le comportement :

1°) du métabolisme basal dans 17 cas.

2°) du poids dans 16 cas.

3°) du pouls dans 10 cas.

Résultats d'ailleurs trop schématiques et dont les détails ont été donnés dans les pages antérieures. Nous n'avons constaté la différence de ces deux médicaments que dans une partie de nos 23 observations; cela ne nous permet pas de dire, du fait de l'insuffisance de précision dans certains de ces cas que les résultats analogues trouvés dans le restant des observations soient définitifs. Néanmoins en nous basant sur les résultats obtenus, nous ne sommes pas d'accord avec l'opinion de ces deux derniers auteurs.

5° LAPP trouve une différence dans l'action de ces deux médicaments sur le pouls, il insiste surtout sur l'absence de chute en lysis si caractéristique lors de l'emploi du lugol. L'observation 28 suffisamment détaillée nous montre le contraire. Poursuivant son analyse, l'auteur déclare qu'en outre au cours

du traitement de la maladie de Basedow par la diiodotyrosine, le métabolisme basal s'accroît pour atteindre le niveau initial, voire monter au-dessus de celui-ci dans les cas graves. Nous pouvons dire que l'action (Obs. 1, 17) d'un comprimé (20 jours tous les 3 mois) de diiodotyrosine est insuffisante; par contre (Obs. 6, 18, 20) 2 comp. 20 jours par mois tous les mois constituent une dose de choix; et l'Obs. 19 est encore plus éloquente. Quant au retour du métabolisme basal au même niveau après une interruption de traitement, les observations 3, 4, 6, 15 prouvent le contraire; par contre les 10 observations (8, 9, 10, 11, 19, 20, 21, 24, 28, 29) sont en faveur de l'opinion de l'auteur. Ceci ne nous permet pas de renoncer au traitement répété comme le veut l'auteur à défaut de raisons suffisantes. Ainsi pouvons-nous invoquer l'influence favorable sur le pouls de la diiodotyrosine administrée après une interruption (Obs. 4, 9, 24, 29).

6° Nous ne sommes pas d'accord avec KOMMEREL qui prétend que le traitement continu par la diiodotyrosine risque d'amener une élévation du métabolisme basal. En effet l'observation N° 1 nous prouve le contraire; c'est le traitement discontinu (1 comp. pendant 20 jours tous les 3 mois) qui de + 5 % a laissé monter le métabolisme basal à + 25 % et encore s'agissait-il d'un Basedow fruste.

Cette observation ainsi que les observations 2 et 17 montrent que c'est surtout la posologie suffisante qui importe et non pas le mode d'administration; ainsi l'Obs. 18 nous prouve le bien fondé de notre objection, où le traitement discontinu ne produit aucune élévation du métabolisme basal.

Par contre, nous sommes de son avis pour ce qui est de continuer l'administration du médicament pendant longtemps, à condition de contrôler régulièrement les réactions des trois tests que nous avons souvent employés.

Si le traitement chirurgical reste souvent à l'heure actuelle un moyen sûr de guérison, il nous semble que la cause réside en ce que le traitement médical n'est pas appliqué par la majorité des médecins praticiens avec toute la prudence nécessaire, avec une méthode aussi bien étudiée et mise au point que celle employée par exemple pour la thérapeutique anti-syphilitique.

D'autres auteurs citent des résultats qui nous paraissent un peu trop favorables à la diiodotyrosine.

1) Ainsi SCHURMEYER déclare que les résultats sont supérieurs à ceux obtenus par le lugol. Nous ne pensons pas de même, car nous ne croyons pas qu'il en soit ainsi dans tous

les cas, (cf. Obs. 19, 23, 25, 26). D'ailleurs, comme l'action des deux médicaments est variable, nous l'avons vu plus haut, nous ne pouvons pas dire si la valeur thérapeutique de l'un est supérieure à celle de l'autre, étant donné l'inégalité au point de vue de critère de chacun des trois tests envisagés.

2) Mlle COMMERMA cite dans sa thèse (Paris 1934) 24 observations de malades traités par la diiodotyrosine avec un seul échec. Voici les résultats qu'elle donne dans sa thèse :

1) Goitre Basedowifié : de 15 cas cités nous ne reproduisons que 3 dont le traitement était de plus de 3 mois, quant aux autres, la courte durée de celui-ci diminue leur intérêt.

Durée	Pouls	Mét. basal	Poids	Nos Conclusions
Obs. 6, 140 j.	110-110	+100 % +68 %	41 1/2-48 kg	Bonne action sur + le poids
Obs. 8, 150 j.	116-72	42 %-22 %	42-48	Idem en plus bonne action sur le pouls.
Obs. 11, 190 j.	108-108			Données insuffisantes

Voici les résultats définitifs cités par l'auteur :

4 cas de guérison complète;

6 cas d'amélioration notable;

3 cas de légère amélioration;

1 échec;

1 opération.

2) Goitre avec Hyperthyroïdie, 5 cas :

Métabolisme basal : résultat médiocre (d'après notre avis).

Poids : résultat médiocre (d'après notre avis).

3) Basedow typique, 2 cas :

Poids : satisfaisant (d'après notre avis).

Pouls : satisfaisant

Or, après l'analyse des résultats obtenus, nous ne sommes pas aussi optimistes. En effet, nous avons relevé par exemple, le résultat de l'observation 15 où le traitement a été poursuivi pendant 9 mois avec l'abaissement du pouls de 120 à 90, élévation du poids de 70 à 74 kgs, la chute du métabolisme basal de + 75 % à + 66 %. L'auteur résume ces résultats en mentionnant le cas très amélioré. Or, sans être sévères, il nous semble que les résultats qui concernent notamment le métabolisme basal et le pouls ne sont pas aussi bons pour mériter une appréciation aussi généreuse. Dans une autre observation, nous relevons le résultat suivant : au bout de 8 mois de traitement : pouls de 100 passe à 92, poids de 55 kgs à 58 kgs, métabolisme basal de + 40 % au début du traitement reste au

même niveau au bout de 8 mois, comment peut-on dans ce cas considérer, comme l'a fait l'auteur, qu'il y ait eu amélioration ?...

Nous avons vu plus haut les résultats relevés dans nos observations.

3) M. HOROWITZ trouve sur 16 cas 7 guérisons complètes. Ceci nous paraît un peu osé à affirmer : peut-on guérir complètement la maladie de Basedow ? Ne serait-il pas plus prudent de dire avec le Professeur MAURIAC, comme nous l'avons déjà signalé, que « le traitement iodé ne guérit pas les basedowiens, il les fait vivre en les ramenant à la normale comme l'insuline fait vivre les diabétiques ? ». En tous cas en ce qui concerne nos observations personnelles nous ne pouvons parler que de très bonnes améliorations (Obs. 15-10-17) sans pouvoir prétendre avoir obtenu une guérison complète.

4) M. BENECH considère que l'action de la diiodotyrosine est plus douce et plus durable. Il nous est impossible de tirer des conclusions analogues de nos observations, car nous n'avons pu constater que très peu de cas où l'action des deux médicaments soit identique sur les 3 tests envisagés (Ainsi pour le métabolisme basal : 6 cas seulement sur 23 observations).

5) Contrairement à M. WAHL qui n'a jamais observé d'intolérance à la diiodotyrosine nous avons pu relever l'action plutôt négative du médicament dans deux cas (Obs. 5 et 33) : il est vrai que dans un cas la dose prise était de 5 comprimés pro die et qu'il s'agissait d'un Basedow fruste; aussi il nous semble que cette dose était trop élevée pour un cas pareil; nous avons vu que ZIMMERMANN était du même avis pour une dose de 3 comprimés à 0 gr. 10.

6) M. Goux propose de n'administrer la diiodotyrosine dans les formes graves que comme moyen pré-opératoire. Il nous semble qu'il nous intéresse moins de connaître son action dans ce cas — rôle trop auxiliaire et ne nécessitant pas une longue démonstration. Si nous n'avons pas eu l'occasion de traiter des cas très graves nous avons eu néanmoins un très grand nombre où le métabolisme basal était au-dessus de 40 % (chiffre de gravité pour l'auteur).

7) Contrairement à l'opinion de M. SUBREVILLE qui déclare la nullité de l'action de la diiodotyrosine sur la lignée sympathique, nous avons relevé les résultats opposés dans 5 cas (Obs. 2, 15, 17, 18, 20) où il s'agissait de Basedow typique et de goître basedowifié. Cependant, nous sommes obligés de reconnaître que dans les 2 cas (Obs. 31 et 34) où les signes de sympathicotomie étaient prépondérants, l'action de la diiodo-

tyrosine était plutôt décevante contrairement à l'action du lugol.

8) Par contre, nous sommes entièrement d'accord avec le Professeur agrégé SENDRAIL (voir thèse de SUBREVILLE, 1936), pour lequel c'est seulement empiriquement que peuvent être distingués les malades qui relèvent de la diiodotyrosine et ceux qui bénéficient de la cure iodée.

CONCLUSIONS

Malgré les réserves que nous avons faites dans l'élaboration de notre thèse sur les difficultés que l'on a à juger les effets d'un traitement de la maladie de Basedow, il nous semble possible de tirer les conclusions suivantes :

1° D'après nos 37 observations, l'action de la Diiodotyrosine dans le syndrome de Basedow s'extériorise par :

- a) L'abaissement du métabolisme basal;
- b) L'augmentation du poids;
- c) Le ralentissement du pouls;
- d) La diminution du tremblement, des palpitations.

2° Cependant,

a) Son action est presque toujours nulle sur l'exophtalmie;

b) Ses effets sur le goître sont complexes et il est rare que celui-ci diminue.

c) Son action est variable d'un sujet à l'autre, impossible à prévoir.

d) Elle varie avec la durée du traitement, la dose, avec chaque reprise de la diiodotyrosine.

3° Le traitement de longue durée (de plus de 12 mois) n'a été inefficace que dans deux cas sur douze, que nous avons pu suivre.

4° Il n'a pas créé d'état réfractaire aux autres traitements (radiothérapie et chirurgie).

5° Les doses très supérieures à la dose thérapeutique n'ont pas provoqué de troubles sérieux.

6° L'interruption de son emploi a provoqué le retour du métabolisme basal au niveau initial dans 2/3 des cas environ.

7° Mais la reprise du médicament a produit en général une réponse analogue à celle observée au cours du traitement initial.

8° La diiodotyrosine nous a donné de bons résultats dans les formes suivantes :

- 1) Syndrome de basedow typique;
- 2) Basedow sans goître;
- 3) Goître basedowité;

4) Goître avec hyperthyroïdie; cependant dans ce dernier cas, l'action du Lugol sur le métabolisme basal s'est montrée supérieure à celle de la diiodotyrosine.

9° La posologie de choix et de la diiodotyrosine est de 2 com-

primés par jour à 0 gr. 20 (ce qui correspond à 0 gr . 172 d'iode métallique ou à 68 gouttes de solution de Lugol à 5 %) trois semaines par mois.

10° Son action est différente de celle du lugol, car :

a) Elle ne provoque pas les mêmes réactions sur les mêmes malades;

b) Après un traitement par l'un d'eux, les effets par l'emploi de l'autre sont souvent plus appréciables que ceux qu'on obtenait lors de la première administration.

11° Il semble donc qu'il existe une action du Lugol qui favorise la réceptivité de la diiodotyrosine par l'organisme de Basedowiens et réciproquement; l'action de celle-ci est plus favorable lorsque le lugol a été administré préalablement et inversement.

12° Aussi pouvons-nous envisager l'emploi de ces deux médicaments successivement ou peut-être simultanément, à condition de contrôles fréquents, de tests cliniques ou de laboratoire.

Vu : Le Doyen,

M. TIFFENEAU.

Vu : Le Président de la Thèse,

LOEPER.

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

OUVRAGES PUBLIÉS EN FRANÇAIS.

- ACHARD. — Concours Médical 1935, page 311.
AZERAD. — Bulletin Médical, 31-10-1936.
BARRE. — Soc. Médicale du Bas-Rhin, 21-12-1935.
BARRAYA. — Thèse de Paris, 1936.
BLANCHARD et SIMONNET. — Biologie Médicale, 1933, N° 5.
BASTÉNIÉ. — Revue française d'endocrinologie, avril 1936.
BAUER. — Presse Médicale, 5-2-1936.
BELOT. — C. R. du LVI^e congrès de Bruxelles, 1932.
BELOT et LÉDINE. — Annales de médecine, 1931.
BENECH. — Concours Médical, 31-3-1935.
BÉRARD. — C. R. du VIII^e congrès de chirurgie à Varsovie, 1929.
—— Bruxelles Médical, 1931.
—— Presse Médicale, 15-8-1936.
BREHMAN. — Concours Médical, 8-4-1934.
BOUTHYL. — Arch. de maladie de l'appareil digestif et mal. de Nutr., 1927, mai.
BOYER. — Progrès Médical, N° 47.
BRIET. — Thèse de Paris, 1934.
BRULL (L.). — Liège Médical, 1933.
Bruxelles Médical, articles du 22-12-1935 et du 1-3-1936.
Bulletin Médical, 31-X-1936.
CASANOVA. — Thèse de Paris, 1936.
CATTEL. — 2^e conférence internationale du goître, Berne, 1933.
CHABE. — Traitement médical de Basedow, 1933.
CHAUVET. — Monde Médical, 1922.
CHEVALIER. — Bull. général de thérapeutique, 1911.
COCELLA. — Revue Française d'endocrinologie, octobre 1932.
COMKERMA. — Thèse de Paris, 1934.
COULON. — Concours médical, 1933, N° 39.
CIENY. — Soc. de Pharmacie, Paris, 1933.
DAUTREBANDE. — Bulletin de l'académie royale de Belgique, tome VII, 1927.
—— Presse Médicale, 27-8-1927.
—— Presse Médicale, octobre 1928.
—— Clinique, 1929.
—— Scapel, 1929.
—— Physiologie de la thyroïde.
DAGNAN. — Thèse de Toulouse, 1932.
DECOURT. — Soc. médicale des hôp. de Paris, 8 mai 1936.
DEJUST. — Progrès Médical, 1934, N° 20.
DELBET. — Concours Médical, 1929.

- DEL COURT-BERNARD. — Soc. Belge de biologie, 16-7-1932.
—— C. R. soc. de Biologie, 1933, page 1.397.
—— Presse médicale, 21-7-1934, p. 143 du supplément.
—— Soc. Méd. de Paris, 15-VIII-1935.
- DELHERM. — Pratique médicale française, 1927.
- DEMOOR et SLOSSE. — Revue française d'endocrinologie, juin 1931.
- DESCHAMPS. — Journal Médecine de Paris, 1931.
- DETROIS. — Thèse de Paris, 1932.
- ELMER. — Paris Médical, 12-XII-1936.
- ERMER. — C. R. S. de Paris 1933, page 1.713 et 1935 page 343.
- ENSELME. — J. Médical de Lyon, 5-6-1936.
- ESCALIER. — Avenir Médical, 1931.
- FAURE. — Avenir Médecine, juin 1930.
- FIESSINGER. — Journal Médical Français, déc. 1936.
- FELS-IMBERT. — Thèse de Paris, 1930.
- FLANDIN. — Société Médicale des Hôpitaux de Paris, mai 1929.
- GILBERT DREYFUS. — Thèse 1930.
—— L'Hôpital, 1930.
- GOUX. — Thèse de Bordeaux, 1936.
- HARVIER. — Gazette Médicale de Nantes, 1927.
—— Paris Médical, 1934, page 425.
- HIRSCHBERG. — Société Médicale de Paris, 1931.
- HOROVITZ. — Thèse, Strasbourg, 1935.
—— Pratique Médicale Française, février 1936.
- HUBNER. — Champagne Médicale, 1930.
- JEANNENEY. — Syndrome de Basedow in « Médecine », 18-12-1932.
—— Gazette hebdomadaire médicale de Bordeaux, 5-3-1933.
- JONAS. — Revue française d'endocrinologie, juin 1932.
—— Annales de médecine, 1934, page 269.
- JUMON. — Gazette des hôpitaux de Paris, septembre 1936.
- JUSTIN-BESANÇON. — Clinique et laboratoire, 1928.
—— Annales de médecine, janvier 1929.
—— Monde médical, 1929, 1932, 1933.
—— Gazette médicale de France, 15-6-1930.
—— Progrès médical, 8-12-1932.
- LABBÉ (M.). — Presse Médicale, 12-5-1926, 13-7-1928 et octobre 1928.
—— Pratique médicale, 1927.
—— Revue française d'endocrinologie, octobre 1930.
—— Société médicale des hôpitaux de Paris, 12-5-1926, 7-5-1935.
—— 21^e Congrès de médecine, Liège, 1930.
- LAROCHE (G.). — La Clinique, juillet (A.), 1936.
—— Problèmes actuels de pathologie médicale. Cours professé à la Faculté de Médecine de Paris. Masson éd., 1931.
- LAROCHE (G.) et KLOTZ. — Presse médicale, N° 47, 13 juin 1934, article résumé in journal de médecine de Paris, 7-3-1935.
- LAROCHE (G.) et BONNEAUX. — Semaine des hôpitaux de Paris, avril 1934.
- LAROCHE (G.) et GRIGAUT. — Revue de Médecine, avril 1937.
- LEVEN. — Clinique et médecine, mars 1934.
- LEBRETON. — Annales de société royale de médecine de Bruxelles, 1931.

- LÉVI (L.). — Opothérapie de Basedow, 1925.
- LÉPINE. — Journal de médecine de Paris, 1929.
- LANJON. — Concours médical, 27-10-1935.
- LÉVY et GALE. — Presse médicale, 15-2-1936.
- MARANON. — Progrès Médical, 2-X-1937.
- MARTIN. — Thèse de Paris, 1931.
- Arch. Soc. Méd. et Soc. Biologique de Montpellier, 1934, p. 205.
- MOREAU et MORIQUE. — Archives franco-belge de médecine, tome XXXII, page 65, 1930.
- OSWALD. — Gazette médicale de France, 15-11-1933.
- PARRHON. — Presse Médicale, 1932.
- Société Médicale des hôpitaux de Paris, 29-4-1932.
- Bull. de Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 9-5-1932.
- PEYCELON. — Gazette des hôpitaux, mars 1929.
- PINTO. — Gazette des hôpitaux, 1930.
- PISOAN et BÉRARD. — Presse Médicale, 19-8-1936.
- Presse Médicale. Analyse du 15-8 et 19-9-1936.
- QUERVAIN (DE). — Le goître, édition Maloine.
- Presse Médicale, 1929.
- Presse Médicale, 18-4-1936.
- Revue Française d'endocrinologie. Analyse sur la glande thyroïde, 1934 et avril 1936.
- Revue Médicale Française, novembre 1935, page 737.
- RIVOIRE et BERMOND. — Presse Médicale, 22-IX-1937.
- SAINTON. — Concours médical, 1930.
- Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 4 décembre 1931, 1933, tome CXN. \
- C. R. de Biologie, 1934, page 1.719.
- Revue française d'endocrinologie, 1934.
- Annales de Thérapeutique, Biologie, 15-1-1935.
- Traité médical du goître exophtalmique, 1935.
- Bulletin médical, 31-X-1935.
- La Médecine, février 1937.
- SAUCIER. — Société Médicale de Montréal, 18 avril 1933.
- SCHAFER et DELCOURT-BERNARD. — Concours médical, 1933, N° 13.
- SEGOND. — Gazette Médicale de France, 1935, page 12.
- SENDRAIL. — Journal Médical Français, 1934, N° 3, et Toulouse Médical, 15-11-1933.
- SÈZE (DE). — Revue médicale française, 1936, page 401.
- SLOSSE. — Bruxelles médical, 1927 et 1936, mois de mars et novembre.
- SUBREVILLE. — Thèse de Toulouse, 1936.
- UCKO. — Paris médical, 26 mai 1934.
- WAHL. — Pratique médicale française, 1936, N° 3.
- WEIL (M.-P.). — Presse médicale, 1936, novembre.
- WEIL (M.-P.) et BELUN. — Presse médicale, 5-2-1930.
- WIMPHINX. — Le Phare médical de Paris, novembre 1936.
- WOLF. — L'Encéphale 1934, page 354.
- ZABLENA. — Thèse de Montpellier, 1930.
- ZONDECK. — Presse Médicale, 19-3-1936.

OUVRAGES PUBLIÉS EN LANGUES ÉTRANGÈRES.

1°) *En Allemand :*

- ABELIN. — Zeitchr., 1931.
— Klinik. Woch., 1930, page 1.203 et 1932 page 1.455.
— Bioch. Zeitung., 1931, page 233 et 483.
— Arch. fur Klin. Ch., 2-XI-1936.
BURKHARD. — Munc. med. Woch., 1931.
EDELMAN. — Wiener Kl. W., 1935, 6-XII, in J. A. M. A., p. 584, II.
ENNSNER. — Klin. Woch., 22-IV-1933.
Klin. Woch., 1932, 22-10; 1933, 1-4; 22-4-1935; 219 et 4-12 1936.
HERTZFELD. — Deut. Med. Woch., 1929.
KOMMEREL. — Munchen Med. Woche., 1932, p. 1767.
— Munchen Med. Woche., 1931, 14, VIII.
KONIG. — Klin. Woche., 1929.
LOERWY. — Deut. Med. Woche., 1921.
Medic. Klin., 1934, 22-6, in Presse médicale, 3-1 1935, 9-2.
— 1935 4-10; 11-10; 18-10; 8-11.
— 1936 24-7, in Presse médicale, p. 187, 1936.
Munchen Med. Woche., 1932, page 1767; 1933, p. 1039 et 1441.
— 1934, page 57 et 320.
— 1936, p. 1003, et 9-6.
OSWALDN. — Zeit. fur Ph., 1903, p. 432.
PARADE. — Klin. Woche., tome XII, 1933, 26 août.
Psych. Neur. Woche., 1933, p. 213.
QRECH. — Mun. Med. Woche., 1929.
STEINITZ. — Deut. Med. Woche., 16-12-1932.
SCHURMEYER. — Klin. Woche., 1936, 16 avril.
SCHOUBAHER. — Wien. Med. Woche., 1932.
SCHONBAUR. — Wien. Woche., 1932, N° 3.
SCOENEBERG. — Schweiz Med. Woche., 12-8-1933.
SCHITTENHELM. — Deut. Med. Woche., 1932.
— Zeit. Klin. Med., p. 448, 1933.
THAU. — Deut. Med. Woche., 1932.
Wiener Klin. Woche., 1935, 25-10 et 15-XI et 6-XII.
WILLER. — Mediz. Klinik., 24 juillet 1936. in Presse médicale, p. 187 1936.
WIESMAN. — Munc. Med. Woche., 1925.
Zeitung fut Klin. Med., 1935, p. 417.
ZIMMERMAN. — Med. Klin., 1932.
— Med. Klin., 13-I-1933.
ZONDEC. — Klin. Woche, 1930.

2°) *En Anglais :*

- Amer. int. med., oct. 1934, p. 439.
ALSMOER. — « Infl. of Lugol », 1932.
Arch. of. Surgery, février 1936.
Am. J. of med. ass., 22 juillet 1933, page 256.
Am. J. Surg., 1924, page 379.
BRAM. — Endocrinology, j. février 1933.

- Bristol. Med. Chir. J., 1935, page 117.
BOOTHBY. — J. of Indiana State 1924, tome 18.
—— Oxford medecin, 1921, page 883.
CLUTE et PILECHER. — New England J. Med., 1934, page 117.
COLL. — The Lancet, 1927.
COURCY. — Archives of Surgery, page 346, février 1936.
DON. — The Brit. Medical, j. 1929.
Endocrinology, 1924, tome 7, page 727.
—— 1934, page 270.
—— 1935, page 14.
EDELMAN. — J. A. M. A., page 584.
FORSTER. — J. of biolog., ch N° 85, 1929, page 345.
—— J. of biolog. cf. juin 1930.
FRASER. — Brit. Medical, j. 1930.
GARSON. — A. S. Med. Sc., nov. 1928.
HARRINGTON. — The Brit. Med. J., 26-XII-1936.
HARRINGTON et RENDALL. — Biochemic. J., tome 23, 1929.
HARRINGTON et BARGER. — Biochemic. J., p. 169, 1927.
HYMAN et KESSEL. — J. A. M. A., 13 juin 1933 et 1926.
JACKSON. — Annales of Surgery, 1925, volume 85, page 739.
—— Lancet, 1925, Volume 208, page 759.
—— J. A. M. Ass., 11-4-1936.
Journal biol. chem., 1929, page 345.
—— 1936, page 112. et 579.
KOENITZ et REMINGTON. — Endocrinology, sept.-oct. 1933.
Lancet, 25-1-1936, page 182.
LERMAN. — A. J. of the med. sc., 1931.
LERMAN et MEANS. — Endocrinology, 1935, tome 19, page 181.
—— Endocrinology, 5-2-1925.
MAYO. — Endocrinology, 5-2-1925.
MEANS. — J. A. M. A., 1935, page 104 et Am. phys., p. 146, 1928.
PERKIN. — New England J. of Med., 25 mars 1937.
RIENHOFF. — Western J. of surgery, 1932, page 421, et Am. Int. Med.,
octobre 1933, page 439.
ROLLESTON. — The Practitioner, decembre 1935.
Surgery Gyn. et Obstet., 1936, février, page 213.
SALTER et LERMAN. — New England J. of Medec., mars 1937.
SLOAN. — The thyroïd. dis. Baltimore, 1936; in J. A. M. A., p. 1883, 1936.
THORN. — Endocrinology, septembre 1936.
THOMPSON. — Endocrinology, 1934, page 228 et 1935, page 14.
—— J. A. M. A., mars 1935 et Arch. int. Med., 1931, X.
TOPPEL. — Am. J. of dis. ch., 1931, p. 1289.
WETHERELL. — J. A. M. A., février 1937.
WOHL. — Med. Clin. of N. Amer., juillet 1936.
ZONDECK. — Diseases of the endocrine, Baltimore, 1935.

3° En Espagnol :

- Beretewide El dia Medico 5 dec, 1932, N° 20.
Biol. y trale de la S. de Buenos-Aires, 1934, p. 2811.

DE CASTELLO. — Actual. des Médec., 1932, N° 12.

—— Demana méd., 4-viii-1932.

—— Acad. de Médec. de Barcelona, 1934, juillet.
Hosp. Rio de Janeiro, 1935, novembre.

4° *En Italien :*

GOLLI. — Minerva Medica, 1935, 28 janvier.

Fractitionen dec, 1935.

4° *En Hollandais :*

BECKHUIS. — Nederl. tydsch von Genees, 17 août 1935.

SNAPPER. — Nederl tydsch von Genees, P. 2007 et 5711, 1935.

FREMENS. — Nederl. tydsch von Genees, p. 1187, 1935.

5° *En Polonais :*

ELMER. — S. biol. de Lwow, 1933, p. 348.

POLSKA. — Gaz. le. 17-2-1935.

6° *En Suédois :*

ELMER. — Acta Med. Scandinava, 1934, p. 82.

TILGREN. — Acta Med. Scandinava, 1934, p. 133.

7° *En Yougoslave.*

MISLOWITZER. — S. de biol. de Belgrade, C. R., 1934, p. 884.

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
--------------------	---

PARTIE THEORIQUE

Généralités	11
Chimisme du corps thyroïde	13
Iode dans le corps thyroïde	14
Nature chimique de la diiodotyrosine	16
Action Pharmacodynamique	18
Diiodotyrosine et iode métalloïdique	21
Cadre nosologique des états hyperthyroïdiens	23
Tests	28
Pathogénie du traitement iodé des thyrotoxicoses	34
Rôle de la diiodotyrosine dans cette pathogénie	36

PARTIE CLINIQUE

Diiodotyrosine en thérapeutique :	
1) Résultats des publications antérieures à notre thèse	37
A) Observations favorables à son emploi	37
a) publiées en langues étrangères	37
b) publiées en langue française	39
B) Observations défavorables à son emploi	40
a) publiées en langues étrangères	40
b) publiées en langue française	43
C) Mode d'emploi, posologie	44
2) Observations personnelles	46
1) Diiodotyrosine employée seule	46
2) Diiodotyrosine employée successivement au lugol ..	61
Déductions tirées de ces observations personnelles	88
Confrontation des résultats personnels avec ceux des autres auteurs	95
Conclusions	101
Bibliographie	103

